VOL. 108
OCTOMBRIE - DECEMBRIE
2004
ISSN: 0048-7848
Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

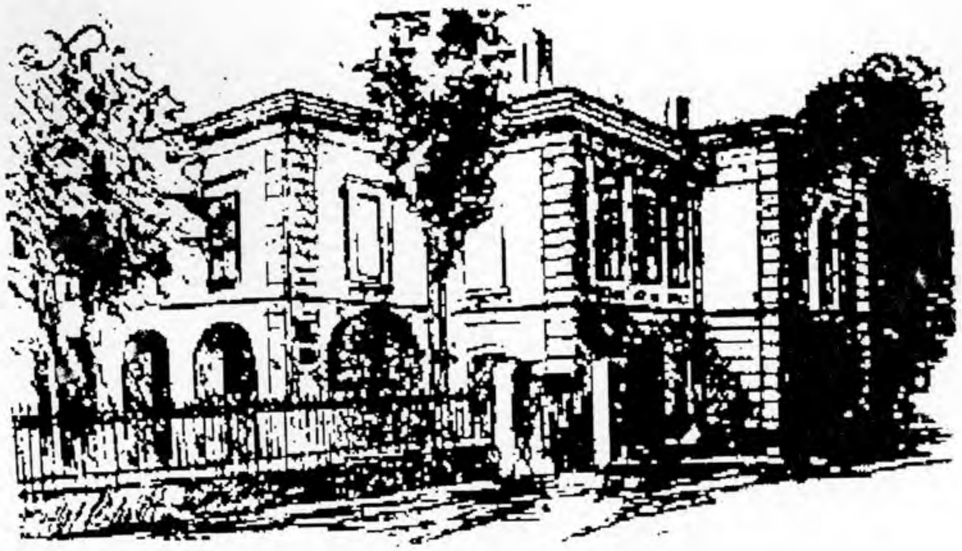
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER
ALTIUS

Revista este inclusa în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

- C. Aldescu
- I. Apostol
- V. Armaşu
- V. Astărăstoae
- Tania Bernstein
- E. Bild
- O. Brumaru
- V. Burlui
- Elena Butnaru
- Rodica Chiriac
- V. Chiriţă
- D. Chiseliţă
- Gh. Costăchescu
- Carmen Elena Cotrutz
- C. Cotrutz
- D. Costin
- V. Diaconescu
- Şt. Dimitriu
- C. Dinu
- C. Dragomir
- C. Fătu
- Viorica Gavăt
- V. Gorduza
- Mariana Graur
- M. Grigoraş
- J. Hurjui
- N. Ianovici
- Gr. Mihalache
- T. Mihăescu
- Maria Sultana Mihailovici
- D. Mârţu
- O.C. Mungiu
- G.I. Pandele
- L. Pendefunda
- Gh. Petrescu
- Zenaida Petrescu
- Monica Plăhteanu
- Georgeta Siniţchi
- C. Stanciu
- Felicia Ştefanache
- M. Zamfir
- E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Florin GRECU, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Lucian Laurenţiu INDREI, Florin PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Carmen Elena COTRUTZ, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Alexandru CHIRIAC

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMÂNIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 108/2004, Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI” DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO53RNCB3200000013590001
Telefon 0232-216772; e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

C. Cojocaru, Tr. Mihăescu: Situaţia actuală şi tendinţele viitoare ale îmbolnăvirii prin tuberculoză în lume 735

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

Anca Trifan, C. Stanciu: Capsule Endoscopy. A New Frontier 739
B.D. Grigoriu, Sylvie Leroy, Ch.H. Marquette: Tracheo-bronchial Foreign Bodies 747
Stela Goţia, Alina Murgu, M. Burlacu: Bazele patogenetice ale tratamentului astmului bronşic asociat cu reflux gastro-esofagian la copil 753
Alina Murgu: Strategii terapeutice în purpura Henoch-Schönlein la copil 758
R. Russu, O. Brumariu: Tratamentul refluxului vezico-ureteral primar la copil 763

ARTICOLE ORIGINALE

Simona Daniela Ionescu, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, V. Şandru, Alina Burdujan, A. Cosovanu: Date despre leziunile valvulare mitrale degenerative întâlnite în practica medicală 768
Irina Cotea, Rodica Ghiuru, I. Haulică: Efectele protectoare ale polifenolilor vegetali asupra dinamicii metabolismului lipidic 773
Anca Artenie, R. Artenie, Didona Ungureanu, A. Covic: Corelaţii între creşterea stresului oxidativ şi apariţia microalbuminuriei la pacienţii cu diabet zaharat de tip I 777

CAZURI CLINICE

L. Şorodoc, Cătălina Lionte, Victoriţa Laba: O cauză rară de infarct miocardic non-Q. Intoxicaţia acută cu oxid de carbon 782
Monica Pop, Monica Goron, Milena Man, Ruxandra Rîjnoveanu, Daniela Gabor, Amalia Chiş: Tip histologic rar de adenocarcinom pulmonar - Două cazuri clinice 786
Simona Stolnicu, Doiniţa Rădulescu, Simona Mocan, A. Pantazescu, M. Coroş: Importanţa aspectului morfologic şi imunohistochimic în diagnosticul sarcomului endometrial nediferenţiat 791
M. Danciu, D. Ferariu, S. Teleman, Maria-Sultana Mihailovici: Carcinom scuamocelular anal sincron cu adenocarcinom de rect. Prezentare de caz 797

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

V. Scripcariu, S. Timofeiov, Raluca Dragomir, L. Lefter, I. Radu, Cr. Dragomir: Utilizarea plasei de polipropilenă în cura chirurgicală a eventraţiilor postoperatorii 800
S.G. Aprodu, Simona Gavrilescu, B. Savu, V. Munteanu, Al. Vlad: Indicaţiile esofagoplastiei la copil 805
Fl. Dumitrache, D. Gafiţanu, Oana Chelemen: Evaluarea critică a pelvimetriei clinice în aprecierea distociei osoase 809

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

Al Călăraşu, Irina-Draga Căruntu, Cătălina Lupuşoru, Doiniţa Rădulescu: Modificări hepatice secundare administrării de Midazolam şi Ketamină. Studiu experimental .. 812

Fl. Borţun, Şt. Chiovschi, Mihaela Moldovan: Aspecte ale expresiei proto-oncogenei Bcl-2 în leziunile displazice şi maligne ale colului uterin 821

Maria Elisabeta Bădescu, Manuela Stancu, G.I. Pandele, C. Cotuţiu, Cornelia Amălinei, Raluca Balan: Aspects of Umoral and Cellular Immune Response in Hepatitis Associated with Cholelithiasis 827

Anca Miron, Clara Aprotosoaie, Monica Hăncianu, Violeta Tănăsescu, Ursula Stănescu: Evaluarea potenţialului antioxidant al produsului *Menthae longifoliae folium* şi influenţa tratamentului fitosanitar cu Topsin M asupra acestuia 832

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂŢI

Lorena Filip, Doina Miere, L.L. Indrei: Alimente modificate genetic. Avantaje şi riscuri asupra sănătăţii organismului uman 838

ARTICOLE ORIGINALE

Cristina Petrescu, Adriana Ramona Istodorescu, Oana Suciu, Sorina Doroftei, Brighita Vlaicu, T.R. Olariu: Distribuţia pe zone a toxiinfecţiilor alimentare în municipiul Timişoara în perioada 2002-2003 843

Georgeta Palel, Adriana Albu, Adorata Elena Coman, C.C. Gavăt, Lorena Dănilă: Ancheta alimentară într-o populaţie obeză 848

I.S. Bocşan, Irina Brumboiu, Laura Simionca, Octavia Olariu, Ionela Păştină, Ancuţa Sava: Analiza cost-beneficiu a unor programe de vaccinare populaţională în zona de nord-vest a României 856

A. Chiriţă, Doina Azoicăi, A. Ivan: Epidemiologia complicaţiilor tardive nesupurative poststreptococice într-un teritoriu din Moldova (România) în ultimul deceniu 865

Letiţia Doina Duceac, Stela Goţia, Gabriela Coman, Alina Manole, Ileana Ioniuc: Observaţii epidemiologice, clinice şi de laborator asupra implicării unor serotipuri de *Streptococcus pneumoniae* în evoluţia astmului bronşic la copil 871

Lidia Melinte, Alina Manole, Irina Mitroi, Elena Duca: Cercetări epidemiologice retrospective privind evoluţia morbidităţii prin parotidită epidemică în judeţul Iaşi în perioada 1982-2003 875

Oana Carmen Costan, Alina Manole: Cercetări epidemiologice pentru evaluarea incidenţei rubeolei în diferite structuri demografice într-o zonă din nord-esetul României 880

Antonia Poiată, Cristian Tuchiluş, D. Buiuc: Sensibilitatea *in vitro* a unor izolate de *Staphylococcus* spp. la conservaţi din produse alimentare 886

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

Iuliana Toma, Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, M. Agop: Date experimentale privind microduritatea unor aliaje utilizate în tehnologia metalo-ceramică 890

Gianina Iovan, Simona Stoleriu, S. Andrian, V. Dia, Irina Draga Căruntu: Influenţa contaminării cu salivă asupra percolării cavităţilor de clasa a V-a restaurate cu trei tipuri de materiale adezive 894

Şt. Lăcătuşu, Angela Ghiorghe: Aspecte clinice ale evoluţiei cariilor dentare şi a bolii parodontale la bolnavii supuşi corticoterapiei 899

Eugenia Popescu, D. Gogălniceanu, Cristina Popa, V. Dănilă, Oana Cârdei, C. Daniil, Otilia Lupaşcu, Elisabeta Laba: Ranula plonjantă 903

Cătălina Suzana Stîngu, Tatiana Turcu, Şt. Dimitriu: Metode de diagnostic microbiologic în boala parodontală. Posibilităţi şi limite 909

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

Al.D. Ciochină, Paula Ciochină, M.D. Cobzeanu, Ada Burlui, D. Zaharia: Importanţa feed-back-ului auditiv şi a celui kinestezic în antrenamentul vocal al tinerilor artişti lirici 913

O. Ciobanu: Reconstrucţia grafică a suprafeţelor anatomice 920

Gh. Iacob, Al.D. Ciochină, D.D. Herea, Critina Dimitriu, Roxana Chiruţă, Cristina Vieru, Ana Stratone: Consideraţii asupra separării eritrocitelor în gradient înalt de câmp magnetic 924

PERSONALITĂŢI MEDICALE IEŞENE

V. Strat: Prof. dr. Vladimir Buţureanu. Personalitate reprezentativă a şcolii ieşene de chirurgie 928

RECENZII

M.R. Diaconescu: Chirurgia ficatului. Autor: Irinel Popescu 934

M. Ciubotaru: Evreii în prima universitate din România. 2. Medici şi farmacişti. Autor: Iancu Braunştein 936

REUNIUNI ŞTIINŢIFICE

Doina Azoicăi: A III-a Conferinţă Naţională de chimioterapie antibacteriană, antifungică şi antivirală. 3-5 noiembrie 2004 Iaşi 939

VIAŢA S.M.N.

.... 941

INDEX 2004

Autori 957

Cuvinte cheie 960

Noutăţi: 752, 757, 767, 772, 790, 796, 804, 808, 820, 826, 847, 855, 864, 879, 885, 889, 902, 908, 912, 935, 940

CONTENTS

EDITORIAL

C. Cojocaru, Tr. Mihăescu: Actual Situation and Future Trend of TB Worldwide 735

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

Anca Trifan, C. Stanciu: Capsule Endoscopy - A New Frontier 739
B.D. Grigoriu, Sylvie Leroy, Ch.H. Marquette: Tracheo-bronchial Foreign Bodies 747
Stela Goţia, Alina Murgu, M. Burlacu: Pathogenic Basis of Treatment in Children with Bronchial Asthma and Gastro-esophageal Reflux 753
Alina Murgu: Children Henoch-Schönlein Purpura Therapeutic Strategies 758
R. Russu, O. Brumariu: Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Child 763

ORIGINAL PAPERS

Simona Daniela Ionescu, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, V. Şandru, Alina Burdujan, A. Cosovanu: Some Aspects Regarding the Degenerative Mitral Valvular Lesions Encountered in the Medical Practice 768
Irina Cotea, Rodica Ghiuru, I. Haulică: Vegetable Poliphenols Protective Effects on Human Serum Lipid Profile 773
Anca Artenie, R. Artenie, Didona Ungureanu, A. Covic: Correlation Between Increased Oxidative Stress and Microalbuminuria in Type 1 Diabetic Patients 777

CASE REPORTS

L. Şorodoc, Cătălina Lionte, Victoriţa Laba: A Rare Cause of Non-Q Myocardial Infarction. Acute Carbon Monoxide Poisoning 782
Monica Pop, Monica Goron, Milena Man, Ruxandra Rîjnoveanu, Daniela Gabor, Amalia Chiş: Rare Histological Type of Pulmonary Adenocarcinoma - Two Clinical Cases 786
Simona Stolnicu, Doiniţa Rădulescu, Simona Mocan, A. Pantazescu, M. Coroş: The Importance of Morphological and Immunohistochemical Pattern in the Diagnosis of the Undifferentiated Endometrial Sarcoma 791
M. Danciu, D. Ferariu, S. Teleman, Maria-Sultana Mihailovici: Anal Squamous Cell Carcinoma Sincronous with Rectal Adenocarcinoma 797

SURGERY

ORIGINAL PAPERS

V. Scripcariu, S. Timofeiov, Raluca Dragomir, L. Lefter, I. Radu, Cr. Dragomir: Use of Polypropilene Mesh for Incisional Hernia Repair 800
S.G. Aprodu, Simona Gavrilescu, B. Savu, V. Munteanu, Al. Vlad: Indications for Esophageal Replacement in Children 805
Fl. Dumitrache, D. Gafiţanu, Oana Chelemen: Critical Assessment of the Clinical Pelvimetry in the Estimation of Mechanical Dystocia 809

BASIC SCIENCES

ORIGINAL PAPERS

Al Călăraşu, Irina-Draga Căruntu, Cătălina Lupuşoru, Doiniţa Rădulescu: Hepatic Changes Secondary to the Administration of Midazolam and Ketamine - An Experimental Study 812
Fl. Borţun, Şt. Chiovschi, Mihaela Moldovan: Aspects of Bcl-2 Proto-oncogene Expression in Dysplastic and Malignant Lesions of the Uterine Cervix 821
Maria Elisabeta Bădescu, Manuela Stancu, G.I. Pandele, C. Cotuţiu, Cornelia Amălinei, Raluca Balan: Aspects of Umoral and Cellular Immune Response in Hepatitis Associated with Cholelithiasis 827
Anca Miron, Clara Aprotosoaie, Monica Hăncianu, Violeta Tănăsescu, Ursula Stănescu: Study on the Antioxidant Activity of *Menthae longifoliae folium* and the Influence of Phitosanitary Treatment with Topsin M on the Antioxidant Activity 832

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

UPDATES

Lorena Filip, Doina Miere, L.L. Indrei: Genetically Modified Foods. Advantages and Human Health Risks 838

ORIGINAL PAPERS

Cristina Petrescu, Adriana Ramona Istodorescu, Oana Suciu, Sorina Doroftei, Brighita Vlaicu, T.R. Olariu: Distribution Areas of the Food Borne Diseases in Timişoara County in the Period 2002-2003 843
Georgeta Palel, Adriana Albu, Adorata Elena Coman, C.C. Gavăt, Lorena Dănilă: Dietary Survey in an Obese Population 848
I.S. Bocşan, Irina Brumboiu, Laura Simionca, Octavia Olariu, Ionela Păştină, Ancuţa Sava: Cost-benefit Analysis of Immunization Programs in the North-West Romania 856
A. Chiriţă, Doina Azoicăi, A. Ivan: The Epidemiology of the Poststreptococcal Non-suppurative Late Complications in a Moldavian Area (Romania) During the Last Decade 865
Letiţia Doina Duceac, Stela Goţia, Gabriela Coman, Alina Manole, Ileana Ioniuc: Epidemiological, Clinical and Laboratoty Observations on Some *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Implication in the Evolution of Asthma in Children 871
Lidia Melinte, Alina Manole, Irina Mitroi, Elena Duca: Epidemiological Retrospective Research on the Evolution of Epidemic Parotitis Morbidity in the Iaşi District Between 1982-2003 875
Oana Carmen Costan, Alina Manole: Epidemiological Research on Ribella Incidence in Various Demographic Structures in a North-Eastern Area of Romania 880
Antonia Poiată, Cristian Tuchiluş, D. Buiuc: *In vitro* Susceptibility of *Staphylococcus* spp. Isolates Against Food Products Preservatives 886

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

Iuliana Toma, Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, M. Agop: Experimental Data About Microhardness of Some Alloys Used in Metal-Ceramic Technology 890
Gianina Iovan, Simona Stoleriu, S. Andrian, V. Dia, Irina Draga Cărunru: Influence of Saliva Contamination on Microleakage Around Class V Cavities Restores with Three Different Types of Adhesive Materials 894

Şt. Lăcătuşu, Angela Ghiorghe : Clinical Aspects of the Evolution of Dental Caries and Periodontal Disease in Patients under Corticotherapy 899
Eugenia Popescu, D. Gogălniceanu, Cristina Popa, V. Dănilă, Oana Cârdei, C. Daniil, Otilia Lupaşcu, Elisabeta Laba : Plunging Ranula 903
Cătălina Suzana Stîngu, Tatiana Turcu, Şt. Dimitriu : Methods of Microbiological Diagnosis in Periodontal Disease 909

BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

Al.D. Ciochină, Paula Ciochină, M.D. Cobzeanu, Ada Burlui, D. Zaharia : Significance of Auditory and Kinesthetic Feedback in Vocal Training of Young Professional Singers (Students) 913
O. Ciobanu : Graphic Reconstruction of Anatomic Surfaces 920
Gh. Iacob, Al.D. Ciochină, D.D. Herea, Critina Dimitriu, Roxana Chiruţă, Cristina Vieru, Ana Stratone : Consideration on High Magnetic Separation of Red Blod Cells 924

IAŞI MEDICAL PERSONALITIES
V. Strat : Prof. dr. Vladimir Buţureanu. An Important Personality of Iaşi Surgical School 928

REVIEWS
M.R. Diaconescu : Chirurgia ficatului. Author : Irinel Popescu 934
M. Ciubotaru : Evreii în prima universitate din România. 2. Medici şi farmacişti. Author : Iancu Braunştein 936

SCIENTIFIC MEETINGS
Doina Azoicăi : The IIIrd National Conference of Antibacterian, Antifungic and Antiviral Chemotherapy. 3-5 November 2004 Iaşi 939

S.M.N. LIFE
.... 941

INDEX 2004
Authors 957
Key words 960

News : 752, 757, 767, 772, 790, 796, 804, 808, 820, 826, 847, 855, 864, 879, 885, 889, 902, 908, 912, 935, 940

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

EDITORIAL

SITUAŢIA ACTUALĂ ŞI TENDINŢELE VIITOARE ALE ÎMBOLNĂVIRII PRIN TUBERCULOZĂ ÎN LUME

Tuberculoza a preocupat omenirea din cele mai vechi timpuri şi, nu de puţine ori, speranţa eliminări acestei boli s-a transformat în deziluzie. După descoperirea chimioterapicelor şi după experimentul de la Madras (India), s-a întrevăzut pentru prima dată posibilitatea eliminării acestui flagel. Timpul a dovedit însă că bacilul tuberculozei încă nu a epuizat toate mecanismele prin care se menţine în organismul uman. Tuberculoza este astăzi principalul "ucigaş" de natură infecţioasă la adulţii din ţările în curs de dezvoltare. În 1993 Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) declara tuberculoza ca o "urgenţă pe plan mondial". Conform datelor publicate de OMS (http : //www.who.int/mediacentre/factsheets/fsl04/en/) astăzi, în fiecare secundă, o persoană este nou infectată cu bacilul tuberculozei. La nivel mondial, o treime din populaţie este infectată cu acest bacii.

Datorită rezervorului mare de persoane infectate şi a tendinţelor de globalizare, în prezent se consideră astăzi că nu este posibilă eradicarea tuberculozei în viitoarele decenii. Obiectivul actual al programelor de combatere a tuberculozei este, în majoritatea ţărilor, reducerea treptată a numărului de persoane infectate, în special prin diagnosticarea şi instituirea rapidă a tratamentului cazurilor active.

La nivel mondial, doar 13 ţări deţin 75% din toate cazurile de tuberculoză. Printre aceste ţări sunt : Pakistan, Bangladesh, Thailanda, Indonezia, Filipine, Brazilia, India, Etiopia. La polul opus se găsesc ţările nordice, care înregistrează o incidenţă mai mică de 10 cazuri %ooo (Danemarca 8,65%ooo, Norvegia 5,4%ooo). Din studiile realizate de O.M.S. şi de cercetători independenţi, s-a constatat că, în unele regiuni, există diferenţe mari între numărul de cazuri notificate şi numărul real de bolnavi existenţi în comunitate. Această situaţie se întâlneşte cu precădere în zonele cu incideţă mare a tuberculozei. Spre exemplu, un studiu realizat în perioada 1989-1993 în Peru a relevat, prin analiza statistică denumită Capture-Recapture (CR) o incidenţă de 364%ooo a tuberculozei pulmonare. Spre comparaţie, incidenţa comunicată de Ministerul Sănătăţii pentru regiunea luată în studiu era de 134%ooo.

În tabelul I sunt prezentate datele estimate ale incidenţei tuberculozei şi mortalitatea în regiunile monitorizate de OMS. Cele mai multe cazuri sunt în regiunea de Sud-Est a Asiei - aproximativ 33% din totalitatea cazurilor din întreaga lume. Incidenţa estimată a tuberculozei, indiferent de localizare, în Africa de Sud-Est este dublă comparativ cu datele comunicate oficial (aproximativ 350 de cazuri/100.000 de locuitori).

Din punct de vedere al evoluţiei procesului epidemiologic al tuberculozei se constată, la nivel mondial, o migrare în timp şi spaţiu a zonelor de incidenţă crescută, în secolele XVIII şi XIX. Europa se caracteriza printr-o incidenţă mare a tuberculozei, cu precădere în ţările nordice şi în Anglia. Datorită tendinţelor expansioniste ale multor state europene, în această perioadă s-a produs "migrarea" tuberculozei spre ţările puţin afectate din Africa, Asia şi America. Se explică astfel de ce vârfurile epidemice ale îmbolnăvirilor s-au înregistrat în momente diferite, în diversele regiuni ale lumii. În secolele XX şi XXI se produce efectul invers, populaţia din ţările subdezvoltale migrând spre ţările bogate din Europa aducând cu ea riscul de îmbolnăvire prin tuberculoză.

Pentru determinarea nivelului endemiei, înaintea erei deschise de descoperirea antibioticelor, rata mortalităţii era cel mai valoros indicator ai impactului tuberculozei în comunitate. Mortalitatea prin această afecţiune era aproximată la jumătate din nivelul incidenţei înregistrat în acele timpuri

Pe de altă parte, prevalenţa tuberculozei, în condiţii stabile din punct de vedere epidemiologic şi în absenţa tratamentului specific, este un indicator rezonabil al tuberculozei în societate. În era prechimioterapiei, raportul prevalenţă/incidenţă era de 2/1. Introducerea tratamentului specific cu antibiotice a modificat acest raport.

Al treilea indicator a devenit utilizabil la începutul secolului XX, datorită introducerii testului la tuberculină: prevalenţa infecţiei cu *Mycobacterium tuberculosis*. Acest indicator este un monitor sensibil al schimbărilor survenite în prevalenţa infecţiei, în anumite populaţii sau chiar la nivel naţional.

Conceptul epidemiologie de risc anual al infecţiei tuberculoase a fost introdus plecând de la rezultatele testării la tuberculină a noilor recruţi din Olanda, o ţară care nu a folosit niciodată vaccinarea BCG ca politică naţională. Această estimare reflectă probabilitatea de infecţie într-un an. Calculul matematic se efectuează cu ajutorul relaţiei:

ARI (annual risk of infection) = $1 - (1 - p)^{1/a}$

în care: - p este prevalenţa infecţiei;

- a este vârsta medie a grupului testat.

Acest indicator estimează schimbările pe termen scurt în evoluţia tuberculozei.

În ţările în care notificarea tuberculozei este corectă, incidenţa tuberculozei poate fi aproximată şi datele pot fi utilizate pentru a monitoriza situaţia epidemiologică. Acest indicator este valabil în ţările în care supervizarea tuturor notificărilor este realizată de experţi care verifică datele, pentru a asigura validitatea şi corectitudinea cazurilor.

TABELUL I

Incidenţa şi mortalitatea prin tuberculoză - estimare 2002

Regiunea OMS	**Număr de cazuri (în mii)**		**Cazuri/100000 locuitori**		**Decesele prin TBC (inclusiv la bolnavii infectaţi HIV)**	
	Toate formele (%)	**Pozitivi în M.O.**	**Toate formele**	**Pozitivi în M.O.**	**Număr (în mii)**	**Raportat la 100.000 locuitori**
Africa	2354 (26)	1000	350	149	556	83
America	370 (4)	165	43	19	53	6
Estul bazinului mediteranean	622 (7)	279	124	55	143	28
Europa	472 (5)	211	54	24	73	8
Asia de sud-est	2890 (33)	1294	182	81	625	39
Pacificul de vest	2090 (24)	939	122	55	373	22
Global	***8797 (100)***	***3887***	***141***	***63***	***1823***	***29***

Se estimează că un risc anual de infecţie de 1% corespunde unei incidenţe de 100 de cazuri active/100.000 de locuitori. La o valoare a incidenţei de 1.000/100.000 tuberculoza trebuie considerată epidemică iar la 100/100.000 grupul este definit cu risc înalt. Valori mai mici de 10/100.000 corespund unui risc redus, iar sub 1/100.000 programul de control al tuberculozei intră în faza de eliminare. La o incidenţă de 0,1/100.000 tuberculoza poate fi considerată eliminată.

În urma unor studii epidemiologice bazate pe un calcul matematic, luând în consideraţie principalele caracteristici ale infecţiei, îmbolnăvirii şi proprietăţilor specifice ale bacilului tuberculozei, în 1958 Grigg Ern publica conceptul teoretic al dezvoltării tuberculozei în comunitate. Acest model matematic nu ia în calcul şi factorii perturbatori, cum ar fi apariţia bacililor rezistenţi sau co-infecţia HIV-tuberculoză. De asemenea, este realizat pentru o populaţie netratată cu antibiotice. Dacă presupunem că tuberculoza apare pentru prima dată într-o comunitate umană la momentul "0", procesul epidemiologie va urma anumite trăsături specifice. Astfel, după momentul "0" se produce o creştere exponenţială a numărului de contacţi infectaţi, a morbidităţii şi a mortalităţii prin tuberculoză. Vârful procesului epidemiologie se va înregistra între 100 şi 200 de ani de la introducerea bacilului în populaţie, urmat de inversarea curbei, care va înregistra un trend descendent şi care va duce la ameliorarea tuturor celor trei indicatori arătaţi anterior, la 300 de ani de la momentul "0" (fig. 1).

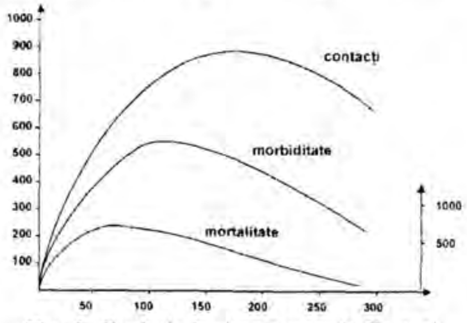


Fig. 1. Evoluţia în timp a unor indicatori epidemiologici, de la momentul „0" al apariţiei tuberculozei într-o populaţie

Dacă vom considera acelaşi concept, dar particularizat pentru populaţia din mediul rural, respectiv urban, se va observa o întârziere evidentă precum şi un aspect diferit al indicatorilor înregistraţi pentru mediul rural. Astfel se explică nu numai diferenţele între rata îmbolnăvirilor din mediul rural comparativ cu cel urban, dar şi variabilele observate între diferite ţări (fig. 2).

În ceea ce priveşte mortalitatea, există diferenţe semnificative în variaţia procesului epidemiologie atunci când acesta este reprezentat separat pentru bărbaţi, respectiv femei, atât în timpul perioadelor înalt epidemice cât şi al celor intermediare (fig. 3).

Utilizând conceptul teoretic al dezvoltării tuberculozei, pot fi explicate, parţial, diferenţele raportate între diferitele regiuni ale lumii, unele aflate în faza de eliminare, iar altele cu risc înalt de îmbolnăvire prin această afecţiune. În Anglia valul epidemic a început în secolul XVI, iar vârful acestuia a fost atins în 1780, ca rezultat al revoluţiei industriale care a permis dezvoltarea oraşelor şi răspândirea infecţiei. Epidemia s-a răspândit apoi rapid din Anglia spre alte ţări din Europa de Vest, ajungând la un vârf

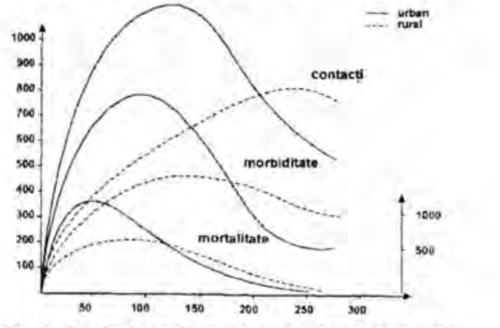


Fig. 2. Evoluţia indicatorilor epidemiologici în mediul urban şi rural, de la momentul „0" al apariţiei tuberculozei într-o populaţie

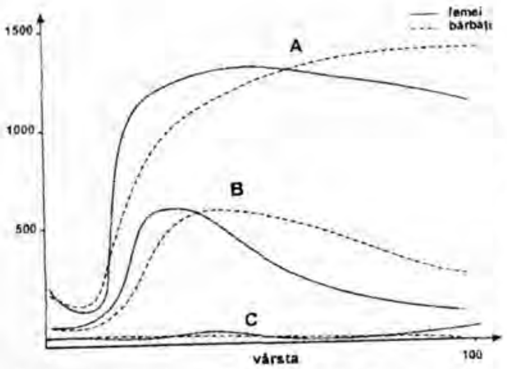


Fig. 3. Mortalitatea prin tuberculoză, reprezentată în funcţie de sex şi vârstă : A. În timpul perioadelor înalt epidemice ; B. În timpul perioadelor intermediare ; C. Perioada de după valul epidemic

la începutul anilor 1800. Acelaşi proces a atins maximul intensităţii în Europa de Est între 1870 şi 1888. Mai târziu, în 1900, a fost atins maximul valului epidemic în America de Nord. Unele regiuni din Asia şi Africa nu au înregistrat încă acest vârf. Industrializarea poate produce epidemii, iar stresul psihologic al vieţii urbane poate reduce rezistenţa indivizilor.

Judecând după tendinţa notificărilor şi cu ajutorul modelării matematice, incidenţa tuberculozei este astăzi în creştere uşoară. Numărul total de cazuri noi a crescut în perioada 1997-2000 cu 1,7%/an. Cu această tendinţă se estimează că, în anul 2010, numărul de cazuri noi va ajunge la 9-10 milioane. Creşterea cea mai importantă este înregistrată în regiunea sub-Sahariană şi în ţările ex-sovietice. Această creştere este parţial compensată de scăderea numărului de cazuri în special în Europa Centrală şi de Vest, America şi Orientul Mijlociu. În nouă ţări din Europa de Vest, în 1999, majoritatea bolnavilor cu tuberculoză erau cetăţeni străini.

Doi factori majori şi alţii doi minori explică resurgenţa tuberculozei. Cei mai importanţi factori sunt răspândirea infecţiei HIV/SIDA şi deteriorarea condiţiilor socio-economice din fosta Uniune Sovietică. Imigraţia şi îmbătrânirea au contribuit şi ele la stagnarea incidenţei în ţările cu nivel mediu şi înalt de dezvoltare.

Variaţia spaţială şi în timp a incidenţei tuberculozei în Africa este puternic corelată cu prevalenta infecţiei HIV. Se estimează că 11 % din cazurile noi de tuberculoză, la nivelul anului 2000, erau infectate HIV. Numărul acestor cazuri era mai mare în Africa sub-Sahariană (38%).

În Rusia şi fostele ţări sovietice creşterea incidenţei a fost resimţită din 1990. Este evident că un rol major a fost jucat de deteriorarea acţiunilor de identificare a cazurilor noi şi a ratelor de vindecare. Alţi factori sunt creşterea riscului de infecţie ca urmare a eliberării deţinuţilor, creşterea susceptibilităţii la boală etc.

Imigraţia este un factor important al stopării declinului tuberculozei în Europa de Vest şi America de Nord. Mulţi imigranţi infectaţi în ţările de origine dezvoltă boala în ţara de adopţie, contribuind astfel la transmiterea infecţiei. La populaţiile din Hong Kong, Japonia, Singapore se constată un procent ridicat de reactivări la vârstnici, proces ce devine important ca urmare a îmbătrânirii populaţiei.

În concluzie, putem aprecia că la nivel mondial tuberculoza va rămâne una din cele mai mari provocări ale serviciilor de sănătate publică. Prin costurile mari determinate de cheltuielile directe (tratament, investigaţii) dar şi de cele indirecte, determinate de absenteismul de la serviciu, tuberculoza necesită investiţii ridicate, în special din partea ţărilor cu posibilităţi financiare reduse. În România, după 13 ani în care tendinţa îmbolnăvirilor prin tuberculoză a fost ascendentă, în anul 2003 s-a înregistrat o scădere atât a numărului de cazuri noi cât şi de recidive. Deşi această evoluţie este îmbucurătoare, este prematur să confirmăm tendinţa descendentă remarcată.

C. Cojocaru, Tr. Mihăescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ACTUALITĂŢI**

CAPSULE ENDOSCOPY - A NEW FRONTIER

Anca Trifan, C. Stanciu
Institute of Gastroenterology and Hepatology Iaşi
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine

CAPSULE ENDOSCOPY - A NEW FRONTIER (Abstract): Capsule endoscopy (CE)-about the size of a vitamine pill-has enormous potential for the noninvasive investigation of diseases of the small bowel-"the last frontier" of endoscopy. Its use is spreading rapidly-over 150,000 capsules have been ingested worldwide since CE was introduced in 2001-reflecting the enormous impact of CE on the field of gastroenterology. CE has a higher diagnostic yield in recognizing Crohn's disease than any other method available. CE is able to establish a diagnosis in a high proportion of patients with obscure gastrointestinal bleeding, detecting small bowel lesions. New indications and applications of CE are emerging: CE has proven useful in the diagnosis of celiac disease, NSAID enteropathy and small bowel malignancies, its use in pediatric gastroenterology, the new Pill Cam ESO specifically-designed to visualize the esophageal mucosa etc. The objectives of this article are to present an overview of the CE: its history and development, indications, contraindications, and CE role in the diagnosis of small bowel diseases. Finally, it is presented the experience with CE at our institutions. **Key words**: CAPSULE, ENDOSCOPY, SMALL BOWEL, PROGRESS

"The Fantastic Voyage" - a science fiction movie released some years ago in which a miniature submarine with a crew was injected into human body to repair the injured parts from within -was considered just imagination; today, with capsule endoscopy (CE), the fiction comes almost a reality!

The term *novel*, overused in describing new medical technology, seems hardly adequate to characterize the brilliantly conceived advance that the CE represents. The main purpose of the CE -about the size of a vitamine pill- was to examine the small intestine-" the last frontier" of endoscopy. Since CE was introduced in May 2001, more than 2,000 systems are in use worldwide and over 150,000 disposable capsules have been ingested in more than 60 countries; this reflects the enormous impact of CE on the field of gastroenterology. The CE is here to stay against those who argue that do not need "Star Wars technology" to arrive at the correct diagnosis for elusive specific gastrointestinal diseases. Although at present CE is a diagnostic tool especially for small bowel, the future CE may be the platform for investigation of the entire gastrointestinal tract and capable of doing biopsies or provide therapy.

HISTORY AND DEVELOPMENT OF CAPSULE ENDOSCOPY

In 1981 Gavriel J. Iddan, a talented engineer specialized in electro-optics, went on sabbatical leave from his position as Senior Engineer at the Electron-Optical Design Section of Rafael, the R&D group of the Israeli Ministry of Defence; during the sabbatical, he relocated to Boston (to perform research for another Israeli company) where he befriended his neighbor Prof.

Eitan Scapa, an Israeli gastroenterologist, who was, at that time, at the local medical center. During their many meetings they discussed their fields and thus the engineer G. Iddan learned from the first time about fiber optic endoscopy, its advances and also limitations-especially the inaccessibility of viewing the small intestine, and his friend, the gastroenterolog E. Scapa challenged him to find a solution to the problem. It was then that G. Iddan dreamed up the idea of a miniature "missile" that could be swallowed and pass through the gastrointestinal tract and transmitting images of the small intestine ("terra incognito" of endoscopy), and thus "opening up a new frontier" (1).

Ten years later, during his next sabbatical to the USA in 1991, G, Iddan met again Prof. Scapa who challenged him into finding a way to view the small intestine. A hard work has begun on the development of prototype with which G. Iddan performed some trials of imaging and transmission through animal tissue, and the initial patent application was submitted in January 1994 (1,2).

In September 1994, during the Los Angeles World Congress of Gastroenterology, dr. Paul Swain from London, UK, presented the possibility of wireless endoscopy, but he was still unaware of the progress G. Iddan had already made. In 1995 and 1996, dr. Swain had made several prototype wireless endoscopy devices from commercially available components and in 1996 he achieved the first live transmission from the stomach of a pig, and published the first abstract on this topic (3).

In January 1998 was established the company named *Given* (Gastrointestinal Video Endoscopy) Imaging Ltd., having the mission "to develop, produce and sales of swallowable disposable electronic capsules for diagnostics and therapy of the gastrointestinal tract".

In October 1999, in the clinic of Dr. E. Scapa near Tel Aviv, Israel, dr. P. Swain swallowed the first capsule and on the next day, he swallowed the second one. The first capsule transmitted for about 2 hours and the images were low quality; the second capsule transmitted for more than 6 hours and the quality of images was good.

In May 2000, at the DDW meeting in San Diego, dr. Swain together with Given Imaging presented the results of the animal trials (4) and the device received a CE Mark certification and Food and Drug Administration approval in August 2000.

During 2001, Given achieved completion of successful clinical trials and the Given Diagnostic Imaging System has been launched worldwide.

In December 2003, the CE was brought at the Institute of Gastroenterology and Hepatology, Iasi.

TECHNOLOGY

The M2A ("mouth-to-anus") wireless capsule endoscopy is shown in figure1 A and B; it has a cylindrical shape, with a diameter of 11mm and a length of 26mm, and two convex domes (one being the optical dome). The capsule is equipped with six light-emitting diodes (LEDs) as a light source, and the images are obtained every 0,5 seconds and focused by focal lens on the COMS (Complementary Metal-Oxide Silicone). The capsule is powered by a silver-oxide battery lasting 8 hours, which enables the device to take up to 55,000 images. An ASIC (Application Specific Integrated Circuit) transmitter is located in the rear dome, and the radio frequency signal is transmitted by the antenna.

The images are transmitted at radio frequency via a sensor array to a recording device worn on a special belt, and powered by a battery pack. Once the acquisition time is reached, the data from the recording device is downloaded to a computer workstation whose software processes the images to be viewed on the 17-inch computer monitor which gives an excellent image.

The M2A plus has an updated sensor array which in conjuction with the new software allows for a representation of where the videocapsule is at any time.

PREPARATION

There is no evidence that preparation improves visualization of the mucosa and that prokinetics are useful (5).The instructions for patients are listed in table 1. The pads of the sensory array are adhered to the abdominal wall (some patients may need to shave their abdomen prior to sensor attachment), and the empty belt is placed around the patient's waist, the recording device and battery pack are placed into the belt pouches, the sensor leads are attached to the recording device and this to the battery pack. Disconection is simple and download lasts about 2 1/2 hours; during this period, the images of the capsule exam are transferred from the recorder to the workstation and processed, ready for viewing. Review of the images should be performed by experienced endoscopists and the technique is personal and is function of experience (an expert can read at 20 frames per second while a novice should read the video at 12 frames per second).

INDICATIONS

CE has been established as the gold-standard for diagnosing diseases of the small bowel, and recently there have been other new developments in expanded indications (Table II). CE is emerging as a first-line tool for diagnosis as well as for monitoring Crohn's disease (6). Clinical results of peer-reviewed studies indicate that CE is a superior diagnostic method for evaluating the small bowel compared to other diagnostic methods (push-enteroscopy, colonoscopy, angiography, small bowel follow-through, CT scan) (7). CE is being used

TABLE I

Instructions for patients

1. Fasting for 12 hours (after dinner on the evening before the examination).
2. Patient should not smoke cigarettes, take medications (antacids, sucralfate, iron, narcotics or antispasmodics).
3. Patient is told to wear loose clothing on the day of the exam.
4. Patient swallows the capsule followed by a glass of water. Two hours after ingestion of capsule, patients may drink clear fluids.
5. Four hours after ingestion of capsule, patient may have a light meal and, if needed, oral medications.
6. Eight hours after ingestion of capsule, patient has recorder removed.

TABLE II

Indications of capsule endoscopy

Well-established indications
Obscure gastrointestinal bleeding
Crohn's disease
Emerging indications
Celiac disease
Detection of Barrett esophagus in GERD
Small bowel malignancies
Children>8years (diagnosis of Crohn 's disease or eosinophilic gastroenteritis)
NSAID-induced injury to the small bowel
Hereditary intestinal polyposis (Peutz Jeghers syndrome, familial juvenile polyposis)

increasingly in the investigation of obscure gastrointestinal bleeding, detecting small bowel lesions and, in addition being useful in selecting patients for intra-operative enteroscopy (8,9).

Emerging indications and applications. The new PillCam ESO is specifically-designed to visualize the esophageal mucosa and it is a convenient and clinically-sensitive alternative to the invasive traditional endoscopy; it assists in detection of Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease (10). CE appears to be safe in children over 8 years (11), and it has an important role in the algorithm for diagnostic work-up of small bowel tumors (11). CE allows good visualization of the intestinal villi and thus, it can recognize villous atrophy in celiac disease(12).

CONTRAINDICATIONS

CE is contraindicated (Table III) in patients with small bowel stricture, dysphagia, previous major abdominal surgery (13). First, Given Imaging Ltd. and American Society of Gastrointestinal Endoscopy stated "capsule endoscopy is contraindicated in patients with a cardiac pacemaker or other electro-medical-device"(14); however, more recently studies have shown that CE was safe in patients with cardiac pacemakers (11,14).

COMPLICATIONS

Capsule entrapment can occur in 0.75-5% (9.15-18) of patients because of a stricture (Crohn's disease, NSAID-induced stricture, radiation-induced stricture) of the small bowel which was missed by the small bowel follow-through; the development of the M2A patency capsule might represent the evaluation before CE to rule out a stricture of the bowel. Capsule non-passage needs surgical removal within 2-4 months of the initial capsule ingestion; surgery is almost always associated with a good outcome as the underlying disease is treated definitively (15). Capsule was lodged at the cricopharyngeus and could be removed endoscopically (19); in one patient capsule was retained in a Zenker's diverticulum and required endoscopic removal (20). An unusual complication was aspiration of the capsule into the trachea requiring emergent bronchoscopy with foreign body removal (21).

CAPSULE ENDOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF SMALL BOWEL DISEASES

Obscure gastrointestinal bleeding (OGIB). Penazio et al. (9) investigated the largest group of patients with OGIB and CE had an overall diagnostic yield of 47%; however, when their patients were subdivided according to grade of bleeding, the diagnosis yield was 92,3% for patients with ongoing-overt bleeding. The conclusion from this study and several others (8,11) is that CE is more likely to locate more bleeding sources than other diagnostic modalities, including push-enteroscopy, angiography, radionuclide scans and abdominal computerized tomography. Other studies have demonstrated high diagnostic yield for both definite and suspected bleeding source in patients with OGIB (8).

Inflammatory bowel disease. At least 75% of patients with Crohn's disease have small bowel involvement and CE may allow for earlier and more detailed demonstration of bowel lesion than previous studies with other diagnostic methods have allowed (22, 23). Comparison of CE to other modalities in small bowel (small bowel follow-through, push-enteroscopy, colonoscopy, gastroscopy, angiography, computed tomography) have shown the diagnostic yield of CE was significantly higher than the diagnostic yield of the comparative means (7).

CE in pediatric gastroenterology. CE has proved to have a high diagnostic rate in children aged over 10 years with Crohn's

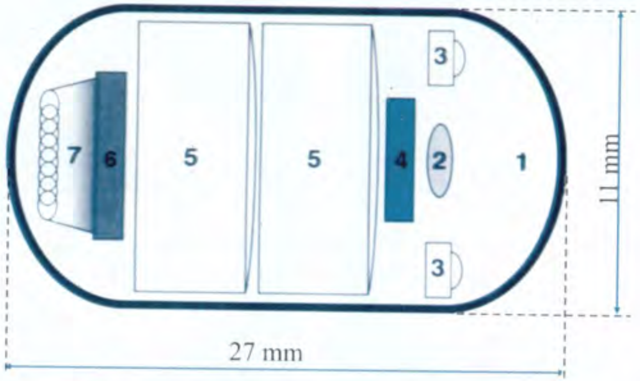


Fig. 1. The structure of videocapsule: 1. optical dome; 2. lens; 3. LEDs; 4. COmS; 5. Battery; 6. ASIC system; 7. Antena

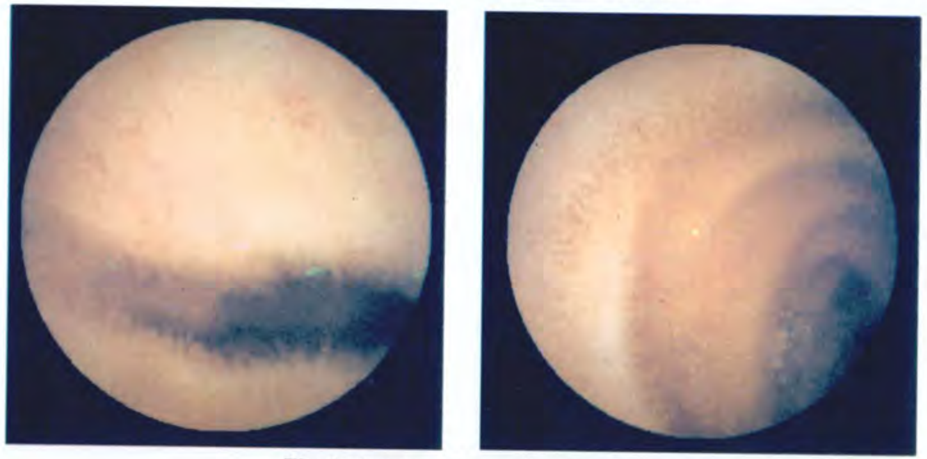


Fig. 2. Aspects of normal mucosa

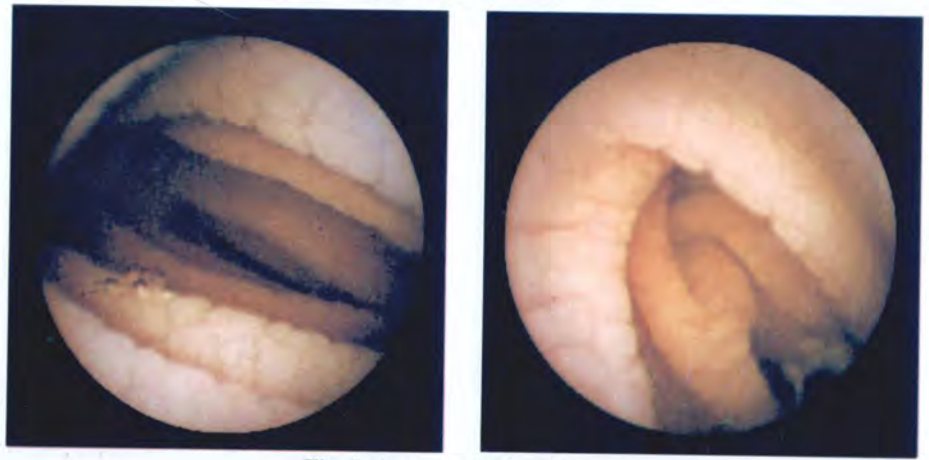


Fig. 3. Aspects of celiac disease

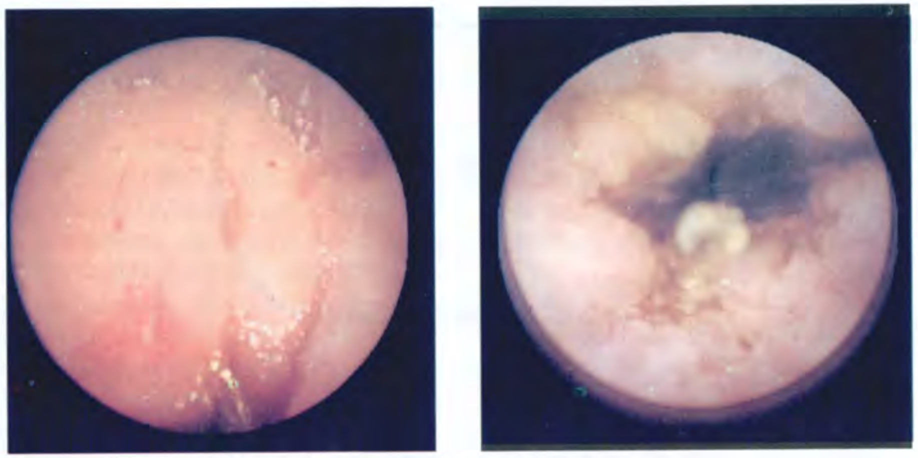


Fig. 4. Aspects of Crohn's disease

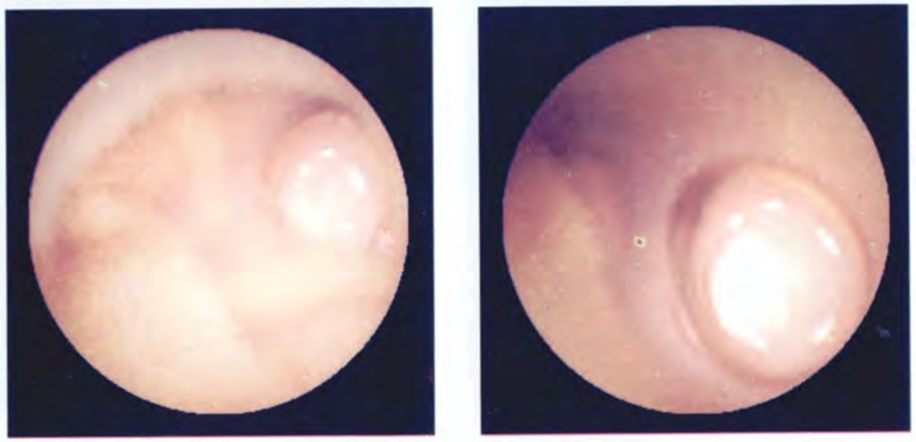


Fig. 5. Aspects of small bowel tumor

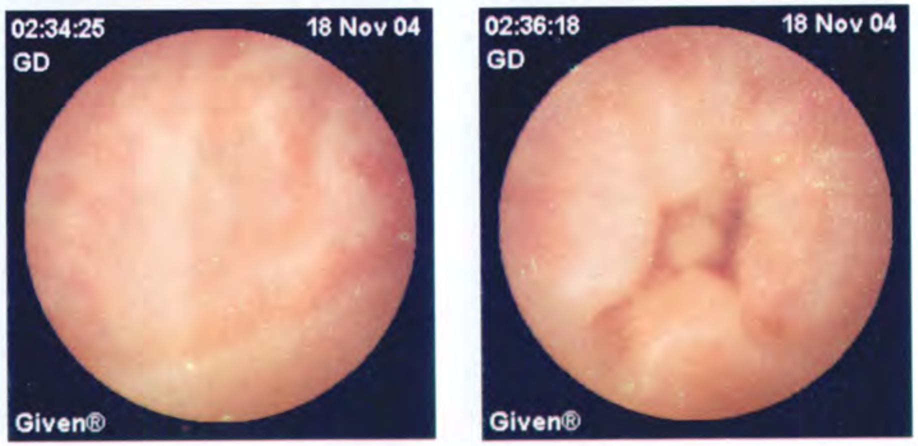


Fig. 6. Aspects of AINS induce lesions

disease or eosinophilic gastroenteritis, and was able to identify small bowel polyps in patients with familial polyposis (24).

Celiac disease. CE has proved to provide good quality of the small bowel mucosa allowing good visualization of the villi ; most endoscopic markers of celiac disease as described in the literature are seen with greater clarity by CE : villous atrophy, mosaicism, loss or reduction of folds, visible vessels, nodularity (12) ; morever, CE may reveal the extent of small bowel involvement and complications (small bowel adenocarcinoma, enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative enteritis) of celiac disease (12).

NSAID-induced injury to the small bowel. CE has proven useful in the diagnosis of NSAID enteropathy (25).

Small bowel malignancies. Lopes and Mascarenhas-Saraiva (26) in a retrospective study of 100 patients who underwent CE for obscure gastrointestinal bleeding have found four tumors of the small bowel ; however, new studies are needed to establish the role of CE in the diagnosis and management of small bowel malignancies.

Hereditary intestinal polyposis (Peutz-Jeghers syndrome, familial juvenile polyposis).CE appears as a promising method for the surveillance of the small bowel in patients with Peutz-Jeghers syndrome and familial juvenile polyposis (27,28).

OUR EXPERIENCE

At our institution we have a limited experience, although a range of abnormalities have been identified (Crohn's disease, celiac disease, small bowel tumor, angiodysplasia etc.) (Figure 2,3,4,5,6) in the group of 17 patients explored by CE. Unfortunately, the cost is high (500 USD) and there is no insurance reimbursement. Most of our patients were referred for gastrointestinal bleeding of unknown origin and almost one-third of them have turned out to have changes suggestive of Crohn's disease undiagnosed by other modalities (colonoscopy, small bowel follow-through) ; this finding is important as one can speculate that Crohn's disease has a higher prevalence in our country than it has been reported. As recently have been new developments in expanded indications for CE for diseases of the small bowel and even beyond which will improve the level of healthcare, there is the hope that our insurance medical system will soon reimburse the cost for CE as multi-national studies (USA, France, Germany, Switzerland) showed that, from the health-economic perspective, using CE as a first-line diagnostic tool has cost-savings potential (11).

REFERENCES

1. Iddan GD, Swain CP. History and development of capsule endoscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 1-9.
2. Meron G. Development of the swalowable videocapsule. In : *Atlas of Capsule Endoscopy* (Editors : M. Halperns, H. Jacob), Given Imaging, Ltd,2002 ; pp3-5.
3. Swain CP, Goug F, Mills TN. Wireless transmission of a color television moving image from the stomach using a miniature CCD camera, light source and microwave transmitter. *Gut*1996 ; 39 : A26
4. Iddan G , Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000 ; 405 : 417.
5. Cave DR. Reading wireless video capsule endoscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 17-24.
6. Inflammatory bowel disease (Bodner EF, ed). *ICCE Conference report*, 2004 ; 2.

7. Friedman S. Comparison of capsule endoscopy to other modalities in small bowel. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 51-60.
8. Tang S, Haber GB. Capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 87-100.
9. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy : report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 643-653.
10. Eliakim AR, Shlomi I, Suissa A et al. Esophageal Capsule Endoscopy (ECE) is comparable to traditional endoscopy for screening patients with GERD symptoms. *Gastrointest Endosc*. 2004 ; 59 (5) : AB91.
11. 3rd International Conference on Capsule Endoscopy Program&Abstracts.2004 Given Imaging Ltd.
12. Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP et al. Given capsule endoscopy in celiac disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 115-127.
13. Barkin JS, O'Loughlin. Capsule endoscopy contraindications : complications and how to avoid their occurrence. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 61-65.
14. Diez SF, Ramirez Armengol JA. Cardiac pacemaker : a real contraindication for capsule endoscopy ? *Proceedings of the 2nd International Conference on Capsule Endoscopy,* Given Imaging Ltd., 2003, p11.
15. Pennazio M. Capsule non-passage in clinical practice. *Proceedings of the 2nd International Conference on Capsule Endoscopy,* Given Imaging Ltd., 2003, p15.
16. Barkin JS, Friedman S. Wireless capsule endoscopy requiring surgical intervention : the World's experience. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : A-83.
17. Fireman Z, Eliakim R, Adler S, Scapa E. Capsule endoscopy (CE) in real life-A 4 center experience of 160 consecutive patients in Israel. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003 ; 57 : AB84.
18. Fireman Z. The light from the beginning to the end of the tunnel. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 914-919.
19. Fleischer DE, Heigh RI, Nguyen CC et al. Video-capsule impaction at the cricopharingeus : a first report of this complication and its successful resolution. *Gastrointest Endosc* 2003 ; 57 : 427-8.
20. Feitoza AB, Gostout CJ, Knipschield MA et al. Videocapsule endoscopy-is the recording time ideal ? *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 5-307.
21. Morandi E, Passoni GR, Stillitano D et al.An unusual complication : capsule endoscopy in the bronchial tree. In : Jacob H, editor. *Proceedings of the 2nd International Conference on Capsule Endoscopy,* Given Imaging Ltd., 2003, p95.
22. Eliakin R, Adler SN. Capsule video endoscopy in Crohn's disease-the European experience. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 129-137.
23. Lo SK. Capsule endoscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 179-193.
24. Sant'Anna Ana Maria GD, Miron MC, Dubois J et al. *Proceedings of the 2nd International Conference on Capsule Endoscopy,* Given Imaging Ltd., 2003, p27.
25. Chutkan R, Toubia N. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract : diagnosis by wireless capsule endoscopy. *Proceedings of the 2nd International Conference on Capsule Endoscopy,* Given Imaging Ltd., 2003, pp 67-85..
26. Lopes L, Mascarenhaus -Saraiva M. Retrospective analysis of cases of small bowel tumors detected by capsule endoscopy. *Endoscopy* 2002 ; 34 (Suppl II) : A91.
27. Schulmann K, Schmiegel W. Capsule endoscopy for small bowel surveillance in hereditary intestinal polyposis and non-polyposis syndromes. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 149-158.
28. Parsi MA, Burke CA. Utility of capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004 ; 14 : 159-167.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ACTUALITĂŢI**

TRACHEO-BRONCHIAL FOREIGN BODIES

B.D. Grigoriu[1], **Sylvie Leroy**[2], **Ch.H. Marquette**[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Clinic of Pulmonary Diseases
Hopital Albert Calmette Lille
2 Service de Bronchoscopie

TRACHEO-BRONCHIAL FOREIGN BODIES (Abstract) : Suspicion of foreign bodies inhalation is a frequent problem in clinical practice. Despite the fact that the parents or the patients themselves easily notice symptoms, the delay in initiating diagnostic procedures is important. Delaying diagnosis and extraction results in potential severe complications. Diagnosis and treatment rely on invasive bronchoscopic procedures and therefore a careful designed standardized evaluation should be employed in order to decrease unnecessary bronchoscopies. Classical clinical signs of foreign body inhalation have low positive predictive values and every attempt to confirm or exclude the diagnosis should be done. Patients should be addressed to experienced centers for evaluation and treatment. Confirmation of the diagnosis should be done by flexible bronchoscopy. Extraction generally relies on rigid bronchoscopy, which is feeled to be more secured. Flexible bronchoscopy can also be used for extraction but rigid bronchoscopy should be always immediately available. Extraction failure rate and complications are rare in hands of experienced individuals and surgical removal is seldom necessary. **Key words** : FOREIGN BODIES, BRONCHOSCOPY, MANAGEMENT

Tracheo-bronchial foreign body (FB) removal was first reported by Kilian in 1897 and opened the era of rigid bronchoscopy (1). Nowadays suspicion of foreign body aspiration (FBA) is a frequent problem in children. Such accidents can be very severe or even lethal due to acute respiratory distress. Data from the literature (2,3) suggest that, in children, referral for accurate diagnosis and removal is often delayed despite a positive clinical history. In adults the situation is similar (4) and sometimes diagnosis can be delayed by as much as 12 years (5). It has also been proven that educational programs on FBA increase physician diagnostic performance and quality of patient care (6). Therefore general practitioners should be aware of the various clinical presentations and promptly refer patients for diagnosis and treatment.

EPIDEMIOLOGY

Foreign body aspiration is more common in children than in adults (3,4,7,8,9). The exact incidence of FBA in childhood is not known but in a series of 84 consecutive patients we found an annual incidence of suspicion of FBA of 25/100.000 for children under 4 years old, a definite diagnosis being established in 9/100.000 (10). Foreign body aspiration is considered to cause between 500 to 2000 deaths per year in the USA (11,12,13) and account for 7% of all deaths accidents in this age group (14). However the real incidence is probably greater since FB is incidentally found at bronchoscopy in 1 to 9% of children without any previous suspicion (15,16).

Most of the children are under 3 years old (4,7,10,17,18,19,20,21). The reason for this high incidence in this age group is due to the "high curiosity to bite and taste everything" as suggested by Prakash (22) along with an ineffective airway protecting mechanisms due to insufficient maturation and dental growth. The sex ratio is 1.5-2.4 : 1 "favoring" boys (4,10,14,18,19,20, 23). The reason for this male predominance is not known but is found in all accidents in this age group. Central impaction (right or left main bronchus and more rarely trachea) of foreign bodies (and subsequently acute respiratory distress) is common, due to small bronchial diameters. There is no right side predominance of the site of impaction probably due to similar bronchial size and angulation in children (4,13,21,24). The type of foreign bodies is variable and almost everything has been recovered from the bronchial tree. The large majority of FB is vegetables or pieces of toys. The type of FB recovered show great cultural influences and depends on the type of seed or nuts eaten in a region (peanuts in western Europe and USA, sunflower seeds in turkey, water melon seeds in middle east) or religious practices (turban pin aspiration in Turkish female teenager (25)).

In contrast, FBA is seldom encountered in adults but two age groups are more frequently prone to these accidents. The first one is a teenagers and young adult during "do-it-yourself" activities. In these cases the diagnosis is generally not a problem since history is recent and accurate and FB are generally radiopaque. The second group includes elderly people with dentition problems and mastication difficulties. FB is generally food or dental debris. The rest of the cases are the results of facial trauma during various situations. Neurological disorders as well as loss of consciousness and alcohol or sedative abuse are classically predisposing factors to FBA.

The real incidence of FBA in adults is not known but is believed to be very small. The largest recent series reported 62 cases during a 24 years period (26). Personally we found that FB in adults account for less than 2 per thousands of performed bronchoscopies.

A peculiar syndrome, referred as "Cafe Coronary syndrome" (27), consists in fatal or near fatal food asphyxia during meals with incompletely chewed meat. This generally occurs in elderly people and is not considered part of FBA. The incidence is estimated at 0.66/ 100.000 (28).

DIAGNOSIS IN CHILDREN

A positive clinical history can be obtained in up to 98% of the cases (2,3,29) but is often disregarded by the parents. The classical clinical picture of FBA includes: sudden onset of cough, dyspnea and cyanosis (choking triad). The parents easily witness choking, but subsequently FB can be coughed out or swallowed without being noticed. As a consequence, despite being very sensitive, choking has a positive predictive value of only 50% (10). Cough is present as long as the FB is mobile and can disappear after impaction. Wheezing and unilateral decreased breath sounds also can be found. Other symptoms include hemoptysis, fever (due to post-obstructive pulmonary infection) and chest pain. (table I). An important proportion of children can be or become asymptomatic after an initial episode of choking (3,30,31,32).

A standard PA chest X ray should be performed in all patients. If the standard PA chest X-ray is not diagnostic an expiratory chest x-ray is recommended. The chest X ray in can be normal or showing nonspecific changes since FB are generally radiolucent. In children with confirmed FBA a normal PA chest X ray is found in at least one third of the cases (2,3,12,14,33, 34) and is frequent in cases of tracheal impaction (8,35). Chest X ray abnormalities include unilateral obstructive distention, obstructive pneumonia or atelectasis. Radiopaque FB are seen in less than 10% of cases (10,17). The presence of a unilateral obstructive pulmonary distention associated with an unilateral decrease of breath sounds has a very high specificity and positive predicted value (over 94% (10)).

In all children with a history of choking a diagnostic confirmation of FBA is necessary before proceeding to ablation. A definite diagnosis should be obtained even in the absence of physical or radiological signs suggesting FBA due to the high long-term complication rate of overlooked bronchial FB.

An important point is the delay in diagnosis since in various reports less than 50% of the children are addressed to the hospital in the first 24h (2,3,21). At least 12% are addressed after one week (2,7,35) and some authors have reported delays of several months or years (36). Delay in diagnosis is important since most of this FB are vegetal and elicit a local inflammatory response and therefore extraction is more difficult and prone to local bleeding. Overlooked FB can lead to serious complications such as chronic lung disease, bronchiectasis, lung abscesses, recurrent pneumonia, pleural effusion or empyema, repeated hemoptisis, pneumothorax and pneumomediastinum.

In adults clinical picture is similar but acute respiratory distress is less frequent due to more peripheral impaction of FB. Slowly resolving pneumonia despite adequate treatment, recurrent pneumonia in the same area or associated with lung volume loss can be due to FBA. Unusual presentations with cough, hemoptisis and sometimes fever with or without X ray abnormalities, mimicking neoplasia, have been reported (37). An abrupt late onset wheezing or asthma in a patient with no history of such diseases should also evoke the diagnosis. An accurate history can be obtained in the majority of young patients but is frequently disregarded by patients themselves because of rapid resolution of initial symptoms. In elderly people, especially those with neurological problems, history is rarely conclusive.

MANAGEMENT STRATEGY

Once a FBA is suspected, the patient should be addressed for evaluation in a specialized center. In children, referral, diagnosis and ablation should be rapidly done because of high risk of FB migration and acute respiratory distress. Even when FB are well tolerated ablation should be attempted because of frequent long-term complications.

Three situations should prompt rigid bronchoscopy management in cases of suspicion of foreign body aspiration: acute respiratory distress, presence of a radiopaque FB or a unilateral obstructive pulmonary distention associated with unilateral decrease of breath sounds (tab. I). In all other cases confirmation of the diagnosis by flexible bronchoscopy is recommended since it can be done on outpatients under

TABLE 1

Clinical manifestations in patients with traheo-bronchial foreign bodies

Positive clinical history	Choking
Asphyxia	Cyanosis
Dyspnea	Cough (sudden onset or persistent)
Wheezing or Stridor	Unilateral decreased Breath Sounds
Hoarseness of voice	Sputum production
Fever	Chest pain
Hemoptysis	No symptoms

local anesthesia or light sedation. Martinot et al have showed the utility of such an algorithm in decreasing non-therapeutic rigid bronchoscopies (10). Rigid bronchoscopy under general anesthesia offers better visualization of the FB, better controls of bleeding, more secure grasping of FB and thus is feeled to be more secure. However, there are reports of FB removal with a flexible bronchoscope. In some cases this was done after a failed rigid bronchoscopy. However is these cases the procedure is done after an orotracheal intubations and under general anesthesia (38,39). In our opinion such an attitude does not offer advantages in security, patient discomfort or cost of the procedure over rigid bronchoscopy. If ablation is attempted under flexible bronchoscopy, rigid bronchoscopy should always be immediately available. Flexible bronchoscopy can have some advantages in cases of an upper lobe impaction site (which accounts for less than 10 % of adult cases (26)) or in very little FB (like pins) impacted peripherally. Flexible bronchoscopy is the only applicable technique in case of absolute contraindications of rigid bronchoscopy as spine, skull or jaw fractures.

In rare cases, ablation is unsuccessful and bronchotomy is necessary for ablation (less than 2% (40)). For very large FB tracheotomy is necessary for removal. After ablation of a long standing FB, local development of bronchiectasis or complete post-infectious destruction of the pulmonary parenchyma makes lobectomy necessary. Complications of FB removal are rare (less than 5 % (13)). Lethality is less than 1% (3,23,41). Complications as well as removal failure rate decrease with increased experience.

CONCLUSION

Suspicion of FBA is a rather frequent problem during infancy and can lead to a significant morbidity and mortality. In adults, despite being more rare, FBA have the same consequences. Clinical presentation can be misleading but diagnosis is generally easily confirmed using flexible bronchoscopy. Referral for a definite diagnosis and ablation should be done in all cases if FBA is suspected. Referral should be done to a center where both flexible and rigid bronchoscopies are available. Failure rate and complications are rare in the hands of experienced teams.

REFERENCES

1. Killian G. Meeting of the Society of Physicians of Freiburg. Dec 17, 1897. *Munchen Med Wschr* 1898; 45: 378.
2. Mu L, He P, Sun D. Inhalation of foreign bodies in Chinese children: a review of 400 cases. *Laryngoscope* 1991; 101 (6 Pt 1): 657-660.
3. Banerjee A, Rao KS, Khanna SK et al. Laryngo-tracheo-bronchial foreign bodies in children. *J Laryngol Otol* 1988; 102 (11): 1029-1032.
4. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C, Biettlot MP, Rodenstein DO. Tracheobronchial foreign bodies: presentation and management in children and adults. *Chest* 1999; 115 (5): 1357-1362.
5. Tong M, Kang X, Sakakibara H, Suetsugu S. Successful removal of a 12 year long intrabronchial fishbone through fibreoptic bronchoscopy. *Respirol* 1997; 2 (4): 291-293.
6. Puterman M, Gorodischer R, Leiberman A. Tracheobronchial foreign bodies: the impact of a postgraduate educational program on diagnosis, morbidity, and treatment. *Ped* 1982; 70 (1): 96-98.
7. Mantel K, Butenandt I. Tracheobronchial foreign body aspiration in childhood. A report on 224 cases. *Eur J Ped* 1986; 145 (3): 211-216.

8. Blazer S, Naveh Y, Friedman A. Foreign body in the airway. A review of 200 cases. *Am J Dis Children* 1980; 134 (1): 68-71.
9. Abdulmajid OA, Ebeid AM, Motaweh MM, Kleibo IS. Aspirated foreign bodies in the tracheobronchial tree: report of 250 cases. *Thorax* 1976; 31 (6): 635-640.
10. Martinot A, Closset M, Marquette CH et al. Indications for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign-body aspiration. *Am J Resp Critical Care Med* 1997; 155 (5): 1676-1679.
11. National Safety Council *Accident facts*. Chicago: National Safety Council Press, 1980.
12. Svensson G. Foreign bodies in the tracheobronchial tree. Special references to experience in 97 children. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1985; 8 (3): 243-251.
13. Black RE, Choi KJ, Syme WC, Johnson DG, Matlak ME. Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children. *Am J Surg* 1984; 148 (6): 778-781.
14. Mantor PC, Tuggle DW, Tunell WP. An appropriate negative bronchoscopy rate in suspected foreign body aspiration. *Am J Surg* 1989; 158 (6): 622-624.
15. Wood RE, Gauderer MW. Flexible fiberoptic bronchoscopy in the management of tracheobronchial foreign bodies in children: the value of a combined approach with open tube bronchoscopy. *J Ped Surg* 1984; 19 (6): 693-698.
16. Kero P, Puhakka H, Erkinjuntti M, Iisalo E, Vilkki P. Foreign body in the airways of children. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1983; 6 (1): 51-59.
17. Vane DW, Pritchard J, Colville CW, West KW, Eigen H, Grosfeld JL. Bronchoscopy for aspirated foreign bodies in children. Experience in 131 cases. *Arch Surg* 1988; 123 (7): 885-888.
18. Inglis AFJ, Wagner DV. Lower complication rates associated with bronchial foreign bodies over the last 20 years. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101 (1): 61-66.
19. Francois M, Thach T, Maisani D, Prevost C, Roulleau P. Endoscopy for exploration for foreign bodies of the lower respiratory tract of the child. Apropos of 668 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1985; 102 (6): 433-41.
20. Tariq P. Foreign body aspiration in children—a persistent problem. *JPMA* 1999; 49 (2): 33-36.
21. Oguz F, Citak A, Unuvar E, Sidal M. Airway foreign bodies in childhood. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2000; 52 (1): 11-16.
22. Prakash UBS, Cortese DA. Tracheobronchial foreign bodies. In: Prakash ABS editor. *Bronchoscopy*. New York: Raven Press, 1994: 253-277.
23. Pasaoglu I, Dogan R, Demircin M, Hatipoglu A, Bozer AY. Bronchoscopic removal of foreign bodies in children: retrospective analysis of 822 cases. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1991; 39 (2): 95-98.
24. Cleveland RH. Symmetry of bronchial angles in children. *Radiol* 1979; 133 (1): 89-93.
25. Kaptanoglu M, Dogan K, Onen A, Kunt N. Turban pin aspiration; a potential risk for young Islamic girls. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1999; 48 (2): 131-135.
26. Debeljak A, Sorli J, Music E, Kecelj P. Bronchoscopic removal of foreign bodies in adults: experience with 62 patients from 1974-1998. *Eur Respir J* 1999; 14 (4): 792-795.
27. Haugen RK. The cafe coronary: Sudden deaths in restaurants. *JAMA* 1963; 186: 142.
28. Mittleman RE, Wetli CV. The fatal cafe coronary. Foreign-body airway obstruction. *JAMA* 1982; 247 (9): 1285-1288.
29. Barrios Fontoba JE, Gutierrez C, Lluna J, Vila JJ, Poquet J, Ruiz-Company S. Bronchial foreign body: should bronchoscopy be performed in all patients with a choking crisis? *Ped Surg Int* 1997; 12 (2-3): 118-120.
30. Losek JD. Diagnostic difficulties of foreign body aspiration in children. *Am J Emerg Med* 1990; 8 (4): 348-350.
31. Laks Y, Barzilay Z. Foreign body aspiration in childhood. *Ped Emerg Care* 1988; 4 (2): 102-106.
32. Humphries CT, Wagener JS, Morgan WJ. Fatal prolonged foreign body aspiration following an asymptomatic interval. *Am J Emerg Med* 1988; 6 (6): 611-613.
33. Wiseman NE. The diagnosis of foreign body aspiration in childhood. *J Ped Surg* 1984; 19 (5): 531-535.
34. Zerella JT, Dimler M, McGill LC, Pippus KJ. Foreign body aspiration in children: value of radiography and complications of bronchoscopy. *J Ped Surg* 1998; 33 (11): 1651-1654.

35. Burton EM, Brick WG, Hall JD, Riggs WJ, Houston CS. Tracheobronchial foreign body aspiration in children. *Southern Med J* 1996 ; 89 (2) : 195-198.
36. Cataneo AJ, Reibscheid SM, Ruiz Junior RL, Ferrari GF. Foreign body in the tracheobronchial tree. *Clin Ped* 1997 ; 36 (12) : 701-706.
37. Tits G, Verschakelen J, Decramer M. A persistent unilateral lung infiltrate. *Eur Resp J* 1994 ; 7 (11) : 2095-2097.
38. Castro M, Midthun DE, Edel ES, Stelck MJ. Flexible bronchoscopic removal of foreign bodies from pediatric airways. *J Bronchol* 1994 ; 1 : 92-98.
39. Hirai T, Yamanaka A, Fujimoto T, Shiraishi M, Fukuoka T. Bronchoscopic removal of bronchial foreign bodies through the laryngeal mask airway in pediatric patients. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 47 (4) : 190-192.
40. Causey AL, Talton DS, Miller RC, Warren ET. Aspirated safety pin requiring thoracotomy : report of a case and review. *Ped Emerg Care* 1997 ; 13 (6) : 397-400.
41. Oguzkaya F, Akcali Y, Kahraman C, Bilgin M, Sahin A. Tracheobronchial foreign body aspirations in childhood : a 10-year experience. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 1998 ; 14 (4) : 388-392.

NOUTĂŢI

DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICĂ CU PREZERVARE DE PILOR vs. TEHNICA WHIPPLE STANDARD

Duodenopancreatectomia cefalică (DPC), descrisă de Whipple, este o tehnică chirurgicală laborioasă, indicată în tumorile pancreatice şi duodenale ; constă în rezecţia capului pancreasului şi a duodenului asociată cu rezecţie gastrică antrală. Prezervarea pilorului simplifică şi scurtează operaţia şi clasic se considera că se asociază cu morbiditate postoperatorie mai mică, dar cu tulburări de evacuare gastrică postoperatorii precoce mai frecvente ; de asemenea, intervenţia era considerată mai puţin radicală din punct de vedere oncologic. Studiile care compară cele două tipuri de intervenţii sunt în număr limitat. Autorii prezintă un studiu randomizat, prospectiv, multicentric (Erasmus Medical Center Rotterdam, University Hospital Maastricht, Leiden University Medical Center, Ignatius Hospital Breda etc.) efectuat pe 170 pacienţi cu tumori pancreatice sau periampulare considerate rezecabile din punct de vedere al criteriilor CT şi/sau MRI. Au fost excluşi din studiu pacienţii consideraţi inoperabili (preoperator sau intraoperator) precum şi cei cu invazie directă a pilorului sau stomacului şi cu limfonoduli peripilorici invadaţi neoplazic. Au fost 83 de DPC Whipple standard şi 87 de DPC cu prezervarea pilorului (DPCpp). Operaţiile s-au efectuat pentru : adenocarcinom pancreatic (43 DPC şi 47 DPCpp), adenocarcinom periampular (23 DPC şi 21 DPCpp), pancreatită cronică (10 DPC şi 9 DPCpp) şi alte afecţiuni (malignităţi duodenale, adenom vilos cu displazie etc.). Nu au fost diferenţe semnificative statistic între cele două loturi, din punct de vedere al cantităţii de sânge transfuzată intraoperator, a duratei intervenţiei, a duratei de menţinere postoperatorii a sondei nazo-gastrice şi a tulburărilor de evacuare gastrică. Complicaţiile postoperatorii au avut incidenţă similară în cele două loturi : fistule pancreatice (12 - DPC şi 11 - DPCpp), fistulă anastomotică gastro-jejunală (2 - DPC), fistulă biliară (2 - DPCpp), hemoragii postoperatorii (6 - DPC şi 6 - DPCpp), abcese intraabdominale (8 - DPC şi 9 DPCpp) etc. Mortalitatea a fost de 7% (6 pacienţi) în lotul DPC şi 3% (3 cazuri) în lotul DPCpp (p = 0,270). Concluzia studiului este că ambele tehnici au eficienţă similară în tratamentul tumorilor pancreatice şi periampulare (Greve JW, Tran KT, Smeenk HG et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy vs. standard Whipple procedure : a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2005 ; 5 : 738-745).

R. Moldovanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

BAZELE PATOGENETICE ALE TRATAMENTULUI ASTMULUI BRONŞIC ASOCIAT CU REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN LA COPIL

Stela Goţia[1], Alina Murgu[1], M. Burlacu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Pediatrie
2 Clinica a III-a Pediatrie

PATHOGENETIC BASIS OF TREATMENT IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX (Abstract) : The relationship between bronchial asthma (BA) and gastro-esophageal reflux (GER) impose to study by frequency, reciprocally prognostics and therapeutics dificulty. Coexistence of both diseases is suggesting by presence of asthmatics symptoms in non-atopic patients, difficult control and resistence of the specific treatment of asthma disease, worsening of respiratory symptoms in circumstance wich favorised GER. Pathogenetics relationship between BA and GER in children is the result of the associations digestivparticularity depend of the age and : esophago-bronchial neurogenic mechanism produce by microaspirations, genetic or obtained inflamations development by commune Th2 mediators, medications effects. Classical treatments (H2-inhibitors, prokinetics agents, inhibitors of protonic pumps) is associated of the antiasthmatics "controller"therapy and in the future, anticitokinic and antireceptors therapy. **Key words** : CHILDREN, BRONCHIAL-ASTHMA, GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX, TREATMENT, PATHOGENY

Sindromul astmatic recidivant care însoţeşte refluxul gastro-esofagian (RGE) "silenţios", astmul bronşic (AB) cu răspuns redus la tratamentul antiinflamator cronic, astmul dificil cu atipii clinice (la adult) în care s-au descoperit hernii diafragmatice (1/3 cazuri) sau alergii alimentare sunt situaţii însoţite de risc de supra sau subdiagnostic a uneia din cele doua comorbidităţi, exces sau insuficienţă a tratamentului (1).

În prezent este unanim acceptat ca AB "afecţiune prin excelenţă pediatrică", cu diferite fenotipuri, prognostic variat şi debut în general în primul an de viaţă, este o boala moleculară în care se interfera predispoziţia genetică şi factorii de mediu (2).

RGE este redefinit ca o maladie multifactorială, frecventă şi importantă pentru patologia digestivă şi respiratorie, favorizat de particularităţi funcţionale dependente de vârstă. În etiopatogenia RGE se intrică factori genetici, malformativi şi dobândiţi (alimentari, inflamatori, neurologici etc.).

RGE constituie a treia cauză de tuse cronică dupa hipertrofia cronică a vegetaţiilor adenoide şi astm, incidenţa sa la copilul cu AB fiind de 75% şi de 50% la adultul astmatic (3,4,5).

Studiile actuale raportează în cadrul acestei asocieri, 24% RGE "silenţios" (fără exprimare clinică) şi 43% leziuni endoscopice de esofagită de reflux (6,7,8). Pe de alta parte, RGE poate fi indus fie de astm, prin hiperinflaţie şi creşterea presiunii intratoracice, fie de medicaţia antiasmatică (9,10,11).

În consecinţă este dificil de precizat debutul RGE deoarece poate precede astmul chiar cu 6 ani, poate fi asociat sau cauzat de astm, sau poate fi asimptomatic (1).

Deşi sunt numeroase studiile care abordează relaţia RGE-AB, interpretarea lor devine laborioasă datorită neomogenităţii loturilor, vârsteia şi vechimii variabile a simptomelor astmatice, posibilităţilor inegale de investigare, perioadelor diferite de urmărire sub diverse asocieri medicamentoase.

RGE se poate asocia cu variate boli ale tractului respirator superior şi inferior. Reflectarea semiologică respiratorie a RGE este sugerată de : prezenţa senzaţiei de constricţie jugulară, răguşeală matinală, tuse cronică iritativă, wheezing nocturn şi/sau la trezire, hiperventilaţie, laringospasm, apnee episodică. Recunoaşterea comorbiditaţii AB-RGE este facilitată de : absenţa istoricului şi a manifestarilor atopice de AB, controlul dificil şi rezistenţa la tratamentul standard al AB, agravarea simptomelor respiratorii după consumul unor alimente sau medicamente refluxogene (12).

Particularităţile anatomo-fiziologice ale aparatului digestiv la nou- născut şi sugar favorizeaza RGE. Asemănări cu adultul : activitate peptică, secreţie acidă ($pH < 2$), prezenţa sfincterului esofagian inferior (SEI) şi a relaxărilor tranzitorii ale acestuia ; diferenţe : raportul de volum esofag/stomac favorizează supraîncarcarea esofagiană ; complianţa gastrică mai mică favorizează relaxarea SEI ; pragul scăzut de relaxare SEI ; activitate motorie esofagiană şi oro-faringiană imature ; posibilele malformaţii ; dieta predominant lichidiană. Se poate asocia : răspunsul inadecvat al SEI la modificări presionale, hipotonia SEI de cauze neurologice, alimentare, medicamentoase, inflamatorii, relaxările tranzitorii.

Clasificarea modernă cuprinde următoarele tipuri histochimice, determinate genetic : refluxul non-eroziv, non-inflamator ; esofagita peptică ; esofagul Barett ; manifestări extradigestive respiratorii unice sau combinate (13,14).

Interelaţia RGE-AB este abordată prin prisma a trei mecanisme patogenetice demonstrate : 1) aspiraţia conţinutului gastric în căile respiratorii ; 2) mecanism neurogenic (reflex colinergic) declanşat şi întreţinut de conţinutul gastric refluat în esofagul inferior cu consecinţe asupra creşterii tonusului bronşic. 3) creşterea hiperreactivităţii bronşice (HRB) secundar inflamaţiei din esofagul distal. Implicarea receptorului ß-GABA în relaxările tranzitorii ale SEI, descoperirea unor mecanisme imunologice comune în asocierea AB-RGE ("teoria igienică" a AB) au deschis calea unor noi posibilităţi terapeutice. Toate aceste mecanisme pot co-exista în procente variabile in iniţierea simptomelor respiratorii la bolnavul cu RGE.

Tabloul manifestarilor clinice respiratorii depinde de cantitatea şi caracteristicile conţinutului gastric aspirat.

RGE sever însoţit de macroaspiraţie în căile respiratorii produce leziuni pulmonare fatale (pneumonie, abces pulmonar, bronşiectazie). Este implicată eliberarea masivă de citokine proinflamatorii (TNF-α, IL-8), creşterea expresivităţii moleculelor de adeziune la nivel endotelial, stimularea migrării şi activarea neutrofilelor. Microaspiraţiile, eveniment patogenic crucial, pot evolua "silenţios" nocturn, inducând tuse şi bronhospasm reflex prin acţiune pe receptorii de iritaţie (15,16). Confirmarea acestui proces este demonstrata de scăderea pH-ului traheal paralel cu valorile PEF(17), prezenţa în lavajul bronho-alveolar a macrofagelor încărcate lipidic (10) şi dovezi prin scintigrafie esofagiană cu Tc^{99}. Poziţia "prone" a sugarului în timpul somnului, deşi nu favorizează RGE, creşte durata acestuia atunci când există, crescând probabilitatea aspirării sau esofagitei cronice.

Lezarea acidă şi proteolitică a esofagului, mai ales în timpul somnului prin contact prelungit şi repetat cu materialul refluat produce distrugerea secundară a barierelor protective ale mucoasei, accesul alergenilor alimentari la celulele imunocompetente şi declanşarea reflexelor vagale eso-bronşice (bronhoconstricţie şi tuse). Pe de altă, parte stimularea neurală, prin tahikinine, produce inflamaţie care se asociază şi agravează inflamaţia alergică şi HRB preexistentă (18).

Această ipoteză patogenică a fost susţinută şi demonstrată printr-o serie de argumente : originea embriologică comună a traheei şi esofagului argumentată de inervaţia vagală comună (calea neurală "esofago-bronşică") ; creşterea rezistenţei totale la flux în căile respiratorii şi scăderea saturaţiei arteriale în O_2 după instilarea de acid clorhidric în căile respiratorii (test Bernstein pozitiv la peste 10% din astmatici) ; scăderea capacităţii vitale la persoanele cu RGE (19).

Teoria inflamatorie uneşte cele două boli prin mecanism imunologic comun. Definiţia modernă a astmului are la bază studii patogenetice care au stabilit că la indivizii predispuşi genetic, inflamaţia eozinofilică este o componentă principală cu evoluţie către remodelare bronşică şi fibroză. Fenotipul astmatic este realizat de dominanţa răspunsului imun de tip Th-2, în care eliberarea de mediatori proinflamatori (citokine, interleukine, endoteline, leucotriene, PAF, NO, factori creştere,molecule de adeziune, prostaglandine, kinine, histamina) aduc şi activează în focar celule inflamatorii (mastocite, eozinofile, bazofile, plachete), determinând în final HRB, cu bronhospasm secundar, hipersecreţie, edem şi modificări structurale (îngroşarea membranei bazale, hipertrofia muşchiului neted).

Rolul "cheie" în inducerea şi întreţinerea răspunsului alergic de tip LT-H2 revine IL-4 şi IL-13. Aceleaşi citokine sunt prezente la nivele crescute şi în esofagul Barett, sugerând existenţa unui răspuns comun mediat LT-H2, exprimat clinic prin reacţie astmatică (20).

Relaţia AB-RGE este dovedită şi prin descoperirea mecanismelor interferente genetic. Astfel, genele situate pe braţul scurt al cromosomului 13q (zona 13q 14) sunt implicate deopotriva în atopie şi RGE. Pe cromosomul 5 (zona 5q 31) s-au obiectivat 100 gene codante pentru sinteza de citokine Th-2 (IL-3,4,5,9,10,11,12,13), GM-CSF, leucotrien C4-sintetazei, dezintegrina A, metaloproteinazei-33 şi receptorului CD14 (14,15). IL-4 a fost implicată atât în patogenia esofagului Barett cât şi în HRB, iar IL-13 în inducerea şi întreţinerea inflamaţiei şi a HRB. Genele responsabile de sinteza IL-4 ca şi cele responsabile de sinteza IL-13 sunt foarte apropiate încât nu pot fi transmise sau activate independent una de cealalta (21). Implicarea cromosomului-13 în geneza ambelor boli fundamentează posibilitatea inflamaţiei concomitente în treimea inferioară esofagiană şi în segmentul traheo-bronşic. Ipoteza patogenică "igienică" a AB a apărut în urma descoperirii factorilor limitanţi ai răspunsului imun inflamator de tip Th-2 şi în acelaşi timp stimulanţi ai Th-1 (Il-10, IL-8, IFN-α, PG-E2). Se pare că expunerea precoce la factori infectioşi şi/sau endotoxine, induce un răspuns imun de tip Th-1 prin receptorul CD-14 înlăturand astfel riscul de dezvoltare a AB/atopiei. Răspunsul imun neonatal este dominat de linia Th-2 implicată în alergia respiratorie şi în patogenia esofagului Barett, fapt demonstrat de comportamentul celulelor dendritice. Sensibilizarea apare probabil prenatal deoarece nivele crescute de IL5 şi IL13 la naştere (cordon ombilical) sunt predictive pentru riscul de AB (22). Inflamaţia eozinofilica a esofagului la individul atopic cu alergie sau intoleranţe alimentare (ex. sensibilizarea la proteina laptelui de vacă) poate iniţia tulburări de motilitate şi neuropatie (23). În acest context eotaxina (chemokina eozinofil specifică) apare ca factor patogenic comun RGE-AB, amplificând migrarea eozinofilelor şi în peretele bronşic (14).

RGE poate fi consecinţa astmului, a medicaţiei antiastmatice sau a altor medicamente şi condiţii patologice bronhopulmonare (mucoviscidoza).

O serie de factori, precum tusea, care creşte presiunea abdominală, sau obstrucţia căilor aeriene, care scade şi mai mult presiunea în pleura şi esofag, favorizeaza RGE. O multitudine de medicamente acţionează, fie prin inhibiţia SEI şi scăderea tonusului vagal (antagonişti de calciu, teofilina, salbutamol, progesteron, benzodiazepine, dopamina, antidepresante etc.), fie direct pe mucoasa esofagiană (antiinflamatorii nonsteroidiene, antibiotice, prednison, fier, acid ascorbic etc.)(10,11). De asemenea, unele obiceiuri alimentare particulare (alimente grase, alcool, cafea, medicamente) ca şi supraîncărcarea stomacului prin creşterea presiunii abdominale, pot favoriza RGE şi pot precipita apariţia simptomelor astmatice.

Deşi numeroase datele actuale de patogenie nu facilitează aprecierea relaţiei de primordialitate între cele două afecţiuni. Se pare că există un cerc vicios în care astmul induce reflux gastro-esofagian şi invers (26).

Profilul terapeutic actual al bolnavului astmatic care asociaza RGE cuprinde:

1) modificarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare ce pot iniţia RGE, precum şi combaterea obezităţii.

2) tratament medicamentos cu: inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, lansoprazol); blocanţi-H2 (famotidina, cimetidina); prokinetice (Cisapride, betanechol), administrarea de Baclofen (40 mg/zi), de ipratropium bromide asociate terapiei"controller"antiastmatice. Tratamentele de perspectivă profilează terapia cu anticitokine şi antireceptori (22). Corecţia chirurgicală (fundoplicatura laparoscopică) rămâne controversată, fiind indicată mai ales la bolnavul astmatic cu RGE cortico-rezistent sau corticodependent (27).

BIBLIOGRAFIE

1. Dal Negro R, Pomari C, Micheletto C, Turco P. et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux in asthmatics : an Italian study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999, 31 : 371-375.
2. Erwin WG. Genetics of Asthma : A look to the Future of Treatment. *American Thoracic Society, 99 th, International Conference Pulmonary Medicine*, CME, July 21, 2003.
3. Dal Negro RW, Turco P. Epidemiology of gastroesophageal reflux in asthma : In : Dal Negro RW, Allegro L editors. *Pneumological Aspects of Gastroesophageal Reflux*. Milano : Springer-Verlag, 1999, 63-69.
4. Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002 ; 39 : 135-142.
5. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux and asthma. *Am J Med* 1997 ; 103 : 845-909.
6. Sontag SJ. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilatator therapy. *Gastroenterol* 1990 ; 99 : 613-620.
7. Irwing RS. Difficult to control asthma contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993 ; 103 : 1662-1669.
8. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996 ; 109 : 316-322.
9. Ekstrom T, Tibbling L. Influence of theophiline on gastroesophageal reflux and asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1988 ; 35 : 353-356.
10. Michand MC, Leduc T, Proulx F et al. Effect of salbutamol on gastroesophageal reflux in healthy volunteers and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 87 : 762-767.
11. Dal Negro RW, Aubier M. *Bronchial asthma and Gastroesophageal reflux. European Respiratory Monograph.* vol. 8, 23, Ed. F Chung, LM Fabbri, 2003.

12. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease : should we adopt a new conceptual framework ? *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 1901-1909.
13. Nguyen NQ, Holloway RH. Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Op Gastroenterol* 2003 ; 19 (4) : 373-378.
14. Harding SM, Schan CA, Guzza MR et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor ? *Chest* 1995 ; 108 : 1220-1227.
15. Vincent D, Cohen JAM, Leport J et al. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Resp J* 1997 ; 10 : 2255-2259.
16. Schan CA, Harding S, Haile JM. Gastroesophageal reflux-induced, bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 1994 ; 106 : 731-737.
17. Harding SM. Nocturnal asthma : role of nocturnal gastroesophageal reflux. *Cronobiol Int* 1999 ; 16 : 641-662.
18. Mansfield LE, Hameister HH et al. The role of the vagus nerve airway narrowing Caused by intraesophageal hydrocloric acid provocation and esophageal distension. *Ann Allergy* 1981 ; 47 : 431-434.
19. Fitzgerald RG, Onwuegbusi RA et al. Diversity in the esophageal phenotypic response to gastroesophageal reflux : immunological determinants. *Gut* 2002 ; 50 : 451-459.
20. Hu FZ, Preston RA, Post JC et al. Mapping of a Gene for Severe Pediatric Gastroesophageal Reflux to Chromosome 13q14. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2001 ; 32 : 617.
21. Holt PG, Sly PD. Prevention of adult asthma by early intervention during childhood : potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax* 2000 ; 55 : 700-703.
22. Walker WA. *Pediatric Gastrointestinal Disease - Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 3rd ed. 2000, 289-297.
23. Zhang Q, Lehman A, Rigda R et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA-Beta agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2000 ; 50 : 19-24.
24. Van Herwaarden MA, Samson M, Rydholm H et al. The effect of baclofen on gastroesophageal reflux lower esophageal sphincter function and reflux symptoms in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 1655-1662.
25. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and Asthma. *J Clin Gastroenterol* 2000 ; 30.
26. Spivak H, Smith CD et al. Asthma and gastroesophageal reflux : fundo plication decreases need for systemic corticosteroids. *J Gastrointest Surg* 1999 ; 3 : 477-482.

NOUTĂŢI

RECURGEREA LA TRATAMENTE CONVENŢIONALE SAU TERAPII COMPLEMENTARE ÎN OSTEOARTRITĂ

Un studiu efectuat de cercetătorii englezi arată că pacienţii cu osteoartrită la nivelul genunchiului recurg în mod curent la terapii complementare dar nu apelează foarte des la fizioterapie, măsura recomandată ca fiind de primă alegere în intervenţia asupra acestor pacienţi. Au fost chestionaţi 46 de pacienţi cu vârste peste 55 de ani referitor la utilizarea metodelor de tratament convenţionale sau complementare. Doar 13% dintre pacienţi au raportat recurgerea la fizioterapie. Pacienţii din clasa de piaţă superioară recurg mai frecvent la aceasta metoda de tratament decât cei din clasele sociale inferioare. Paracetamolul este utilizat de 43% dintre pacienţi iar 46% folosesc antiinflamatoare nesteroidiene clasice; 21% dintre repondenţi merg frecvent la şedinţe de acupunctură (Jordan KM et al. The use of conventional & complementary treatments for knee osteoarthritis in the community. *Rheumatol* 2004 ; 43 : 381-384).

Diana Tanase

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

STRATEGII TERAPEUTICE ÎN PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN LA COPIL

Alina Murgu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Pediatrie

CHILDREN HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA THERAPEUTIC STRATEGIES (Abstract): Henoch-Schönlein Purpura (HSP) is the most frequent childhood primary immune vasculitis which affected skin, joints, gastro-intestinal tract and kidney. Renal involvement sign the future disease prognosis. The HSP don't have etiologic treatment but its immuno-histologyc aspects, leukocytoclastic vasculitis with immune complexes, imposed the including in the therapeutic equation, immunosuppressive and/or cytotoxic drugs, plasmapheresis, kidney transplant (severe renal deficiency resistant to medical treatment) and surgical treatment (in severe gastro-intestinal complications). Identifications of serum and/or urinary markers for the therapeutic answer contribute to appreciate long prognosis disease and precocious and individualized treatment. **Key words**: CHILDREN, HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA, TREATMENT

Purpura Henoch-Schönlein (PHS) rămâne cea mai frecvent întâlnită vasculită imună primară a copilului. Diagnosticul de certitudine se construieşte pe baza criteriilor stabilite de Colegiul American de Reumatologie (ACR 1990) (1): rash purpuric palpabil; afectare digestivă predominant intestinală (hemoragie digestivă/tulburări de tranzit de tip diaree sanguinolentă, ischemie intestinală); vârsta de debut sub 20 ani; granulocite în peretele vascular bioptic.

Complicaţia renală semnează prognosticul bolii. Pentru diagnosticul pozitiv sunt necesare ≥ 2 criterii. Evoluţia naturală a bolii este autolimitată, pe o durată de aproximativ 1 an, cu recăderi şi remisiuni, dar cu vindecare deplină ulterioară, fără sechele în 95-96% cazuri.

Recăderile apar în circa 50% din cazuri, cu o medie de 2-3 pusee după debut, şi succed la un interval aproximativ de 3-4 săptămâni, cu o evoluţie spre ameliorare în 6-8 săptămâni. La copilul mic, intensitatea şi durata acestora este mai scăzută faţă de debut şi faţă de copilul mare. Foarte puţini bolnavi prezintă recăderi la 1 an după debut, spontan sau favorizate cel mai frecvent se pare de infecţii respiratorii. Recurenţele din primul an de evoluţie se caracterizează prin reapariţia manifestărilor cutanate şi digestive în special.

Morbiditatea prin boală este determinată de afectarea renală severă, în 1-3% din cazuri. Mortalitatea reprezentând 0,5-2% din cazuri, în faza acută a bolii, este cauzată de complicaţii digestive severe (obstrucţie intestinală) sau renale (nefrită acută +/- hipertensiune/convulsii), iar la distanţă, de deces prin insuficienţă renală cronică terminală.

Dezvoltarea complicaţiei renale de la debut sau în primele 3 luni de evoluţie, ca şi prezenţa constantă a exacerbărilor însoţite de afectare renală reprezintă un indicator prognostic nefavorabil pentru persistenţa afectării renale ulterioare.

Cel mai frecvent afectarea renală la debut, se exprimă ca hematurie microscopică minimă, posibil persistentă circa 1 an. Aceşti bolnavi la distanţă de 2 ani de la debut au examene urinare, valori tensionale şi probe funcţionale normale. Totuşi, evoluţie bună au şi bolnavii cu proteinurie şi hematurie importantă la debut , 75% din aceştia fiind declaraţi sănătoşi la 2 ani.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt: sindromul nefrotic la debut; hipertensiunea arterială; insuficienta renală; aspectul de glomerulonefrită „crescentică" bioptic; prezenţa de complicaţii renale de la debut , persistente în evoluţie; clearence-creatinină<70 ml/min; proteinurie non-selectivă persistentă.

Debutul cu aspect de sindrom nefrotic sau glomerulonefrită (GN)-crescentică (histologic) constituie un factor prognostic nefavorabil, 50% din aceste cazuri prezentând la 10 ani de evoluţie, deteriorare progresivă renală până la insuficienţă renală terminală la 5% din aceştia.

În prezent, se constată un raport direct între severitatea manifestărilor clinice, aspectul histologic renal şi prognosticul ulterior: majoritatea bolnavilor cu aspect de GN-focală sau segmentară s-au dovedit vindecaţi la 2 ani de la debut, numai un procent mic prezentând modificări urinare minime; 75% din cei cu aspect de GN-difuză se vor vindeca *„ad integrum"* sau cu anomalii urinare minore la 2 ani de la debut; restul de 25% vor prezenta modificări de boală renală activă; 50% din bolnavii cu aspect de GN-crescentică vor prezenta evoluţie nefavorabilă cu HTA, proteinurie severă persistentă, insuficienţă renală la 2 ani de la debut , la restul de 50% existând posibilitatea vindecării după mai mulţi ani. Prezenţa unei proteinurii selective în cadrul afectării renale de debut, ca şi clearence-ul de creatinină >125 ml/min la 3 ani de la debut, reprezintă elemente de prognostic favorabil comparativ cu persistenţa unui clearence de creatinină <70 ml/min (2,8).

CÂND ŞI CUM INTERVENIM TERAPEUTIC ÎN PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN ?

Având în vedere evoluţia naturală a bolii nu s-a elaborat până în prezent un „ghid terapeutic standard"(3).

Bolnavii cu forme uşoare sau modeste de boală vor primi numai tratament simptomatic care va consta în: asigurarea unui nivel de hidratare şi nutriţie adecvat vârstei; controlul durerii cu analgezice (acetaminofen) în cazul afectării articulare; se pot asocia în cure scurte antiinflamatoare non-steroidiene (acid acetilsalicilic, 80-100 mg/kg/zi); tratamentul focarelor infecţioase dovedite microbiologic.

Afectarea cutanată recidivantă, cu tendinţă la necroză cu/fara afectare articulară poate beneficia de tratament cu Dapsone (Disulone, 150-200 mg/zi, p.o); acţiunea apare rapid la 4-7 zile de tratament, remisiunea fiind prelungită după oprirea terapiei; se poate utiliza şi/sau Colchicină (0,5-1 mg/zi, p.o.); riscul de recidivă însă, postterapie cu Colchicină este mai mare decât în monoterapia cu Dapsone (4).

În afectarea digestivă severă se poate apela la corticoterapie sub formă de pulsaţii (i.v.) cu Metil-prednisolon (20-30 mg/kg/zi), 3 zile, apoi Prednison (p.o.) 0,5-1 mg/kg/zi în regim continu 7 zile, ulterior regim alternativ sau cu scăderea dozelor, durata totală a tratamentului fiind de 2-3 săptămâni (fig. 1). Măsurile adjuvante asociate sunt importante: aspiraţie naso-gastrică, nutriţie parenterală, antibiotice, inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, lansoprazol) sau inhibitori–H2 (famotidina, ranitidina). Manifestările abdominale severe se ameliorează după administrare de concentrate de F XIII sau doze crescute de Ig (i.v.), 48 ore (5,6).

Afectarea renală sub formă de hematurie microscopică fără afectarea funcţiei renale,

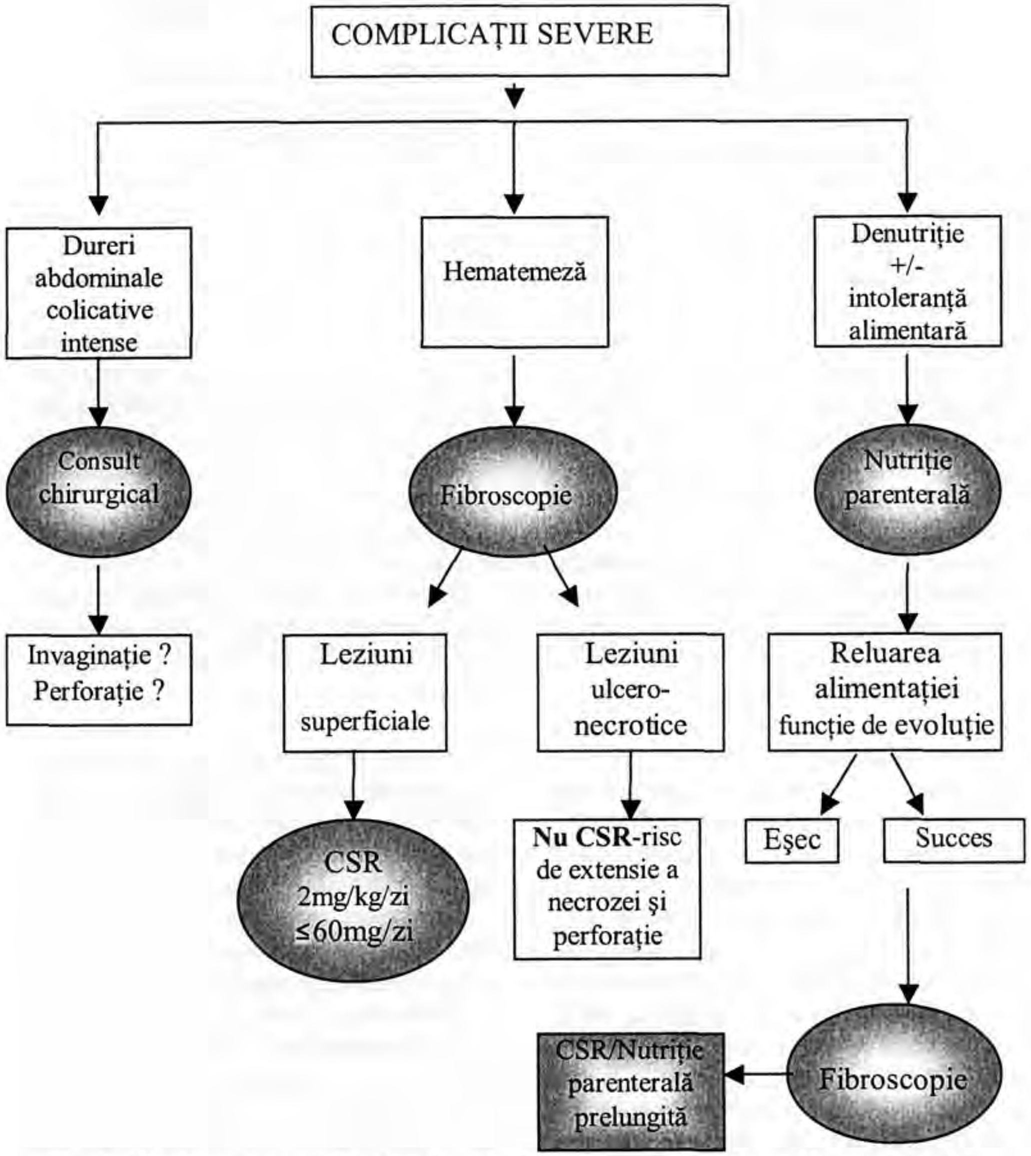

COMPLICAŢII SEVERE
Dureri abdominale colicative intense
Hematemeză
Denutriţie +/- intoleranţă alimentară
Consult chirurgical
Fibroscopie
Nutriţie parenterală
Invaginaţie ? Perforaţie ?
Leziuni superficiale
Leziuni ulcero-necrotice
Reluarea alimentaţiei funcţie de evoluţie
Eşec
Succes
CSR 2mg/kg/zi ≤60mg/zi
Nu CSR-risc de extensie a necrozei şi perforaţie
CSR/Nutriţie parenterală prelungită
Fibroscopie

Fig. 1. Abordarea terapeutică în complicaţiile digestive severe din purpura Henoch-Schönlein (după Navarro - 7)

nu impune tratament agresiv cu imunosupresoare/corticoterapie. În aceste situaţii bolnavii vor beneficia individualizat de: antiagregante plachetare (dipiridamol, 5 mg/kg/zi); agenţi hipotensivi (dacă se impune, în faza acută de GN).

Afectarea renală severă, progresivă, impune tratament energic cu imunosupresoare (ciclofosfamidă/azathioprină) asociate sau nu corticoterapiei (8). Majoritatea studiilor conferă locul *„princeps"* puls-terapiei de inducţie cu Metilprednisolon (i.v.) +/- alt imunosupresor (ciclofosfamida), urmat de tratament de întreţinere numai cu Prednison (p.o.), fie în asociere cu ciclofosfamidă/ azathioprină (9).

Faedda R., pe un studiu terapeutic, a urmărit în dinamică (12 ani) rezultatele următoarei scheme de tratament, la o grupă de 8 pacienţi, cu nefrită Henoch-Schönlein: INDUCŢIE (durata totală 3 luni) - Metilprednisolon (250-750mg i.v.), 3-7 zile/lună + Ciclofosfamidă (100-200 mg/ zi,p.o.); ÎNTREŢINERE (durata totală 12 luni) - Ciclofosfamidă (100-200 mg/zi,p.o.) + Prednison (regim alternativ) primele 2 luni, apoi Ciclofosfamidă (100-200 mg/ zi, p.o) şi reducerea dozei de prednison lunar, progresiv, în următoarele 4 luni. În ultimele 6 luni, s-a întrerupt Ciclofosfamida şi s-a continuat Prednisonul alternativ, în doză mică. Rezultate: 7 bolnavi au prezentat răspuns complet şi susţinut din punct de vedere cronologic (peste 12 luni); 1 pacient non-responder a decedat cu infarct intestinal, secundar obstrucţiei de arteră mezenterică; se justifică astfel terapia imunosupresiva, energică, precoce si în asociere, cu doze mari, la bolnavii cu nefrită, dovedită biologic şi histologic, din P.H.S (10).

Terapia de inducţie cu pulsaţii de Metilprednisolon + Ciclofosfamidă, urmată de administrare de Prednison +/- Ciclofosfamidă (oral) în GN rapid progresivă din P.H.S. este susţinută şi de alte studii, care au relatat rezultate benefice la distanţă , atât clinice cât şi histologice (11,12).

Alt studiu, a urmărit timp de 16 ani, 38 de pacienţi, diagnosticaţi în cadrul P.H.S. cu sindrom nefrotic sau GN "crescens" (histologic cu >50% afectare glomerulară), după tratament cu Metilprednisolon (pulsaţii i.v.), urmat de Prednisolon (p.o.): 3/4 din pacienţi au avut o evoluţie bună, cu răspuns complet biologic şi cu îmbunătăţirea indexului de activitate histologic; 3 pacienţi cu răspuns parţial au continuat să prezinte anomalii urinare minore; 4 pacienţi au fost non-responderi cu nefropatie persistentă; 4 pacienţi au dezvoltat insuficienţă renală cronică (IRC) terminală (13).

Schemele imunosupresive de bază pot fi asociate cu tratamente simptomatice adjuvante, cu rezultate favorabile: antiagregante plachetare (dipiridamol); antihipertensive; acid epsilonaminocaproic (se pare că ameliorează proteinuria, hematuria, poate produce însă secundar hipotensiune); administrarea de urokinază, în nefropatia din P.H.S., s-a dovedit că previne prin acţiunea sa fibrinolitică proliferarea mezangială (14); imunoglobuline (i.v.) doze mari (48 ore) (6).

În situaţiile de "eşec" terapeutic se poate apela la plasmafereză în asociere cu terapia imunosupresivă, studiile actuale, deşi puţine la copil, relatând ameliorarea prognosticului bolii (15,16).

Transplantul renal este măsura ultimă de rezervă, în caz de IRC non-responsivă la terapia medicamentoasă, unele studii menţionând totuşi riscul recurenţei nefritei post-transplant. Tizard (1999), apreciază pe un studiu pe 75 de bolnavi (adulţi şi copii) transplantaţi, ca 50% cazuri au prezentat ulterior recurenţă histologică şi 20%, recurenţă clinică (16).

TABELUL I

Markeri serici şi urinari de apreciere a răspunsului terapeutic

Markeri serici	↓ICAM-1, ↓factor vonWillebrand, CRP – absent ↓sIL-2R* (receptorul solubil al IL-2) ↓ECP* (proteina cationică eozinofilă) ↓trombomodulinei solubile*
Markeri urinari	↓TNF-α*, IL-1β*
Alţi markeri	Prezenţa IgA-AECA (Ac. Anticelulă endotelială glomerulară tip IgA)

* Markeri de prezenţă şi grad de activitate a leziunilor celulei endoteliale glomerulare

Preocuparea actuală însă a numeroaselor studii este stabilirea cât mai obiectivă a unor criterii de evaluare a tipului răspunsului terapeutic (complet, parţial, non-responder) în vederea ameliorării prognosticului, prin abordarea precoce a unui tratament cât mai ţintit (tab. I) (17,18,19,20).

Complicaţiile cerebrale deşi rare (4 cazuri raportate în literatură), influenţează prognosticul vital. Corticoterapia pare să aibă rezultate benefice în vasculita cerebrală însoţită de hemoragie (21). În situaţiile non-responsive la tratament, cu complicaţii severe se recomandă plasmafereza.

Tratamentul chirurgical rămâne de elecţie în cazurile cu complicaţii digestive severe (perforaţie, invaginaţie etc.)

BIBLIOGRAFIE

1. Gardner DL. *Pathological Basis of the Connective Tissue Disorders*. London: 1992, 614-616.
2. Bunchman TE, Maner SM et al. Anaphylactoid purpura characteristics of 16 patients who progressed to renal failure. *Ped Nephrol* 1988 ; 2 : 393-973.
3. Szer IS. Henoch-Schönlein purpura : when and how to treat. *J Rheumatol* 1996 ; 23 (9) : 1661-1665.
4. Sais G, Vidaller A, Jucgla A. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective randomize controlled trial. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 (12) : 1399-1402.
5. Cassidy and Petty. Vasculitis. In : *Textbook of Pediatric Rheumathology*. 3rd ed. 1995, cap. 9, 384-88.
6. Rueblan A, Khatibi M. Rheumatoid purpura and intravenous immunoglobulins, *Rev Med Int* 1997 ; 18 (9) : 727-729.
7. Navarro J, Schmitz J. Les manifestations digestives du purpura rhumatöide, In : *Gastro-enterologie Pediatrique*. Paris : Flammarion Medicine Sciences, 1986, 276-280.
8. Brumaru O. Glomerulonefrita din Purpura Henoch- Schönlein. In : *Îndreptar in diagnosticul nefropatiilor glomerulare la copil*. Ed. Cutia Pandorei, 1999, cap.3.2., 53-55.
9. Valentin RP, Smoyer WE. Outcome of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies positive glomerulonephritis and vasculitis in children : a single- center experience. *J Ped* 1998 ; 132 (2) : 325-328.
10. Faedda R, Pirisi M. Regression of Henoch- Schönlein disease with intensive immunosuppressive treatment. *Clin Pharmacol Therap* 1996 ; 60 (5) : 576-581.
11. Iijima K, Ito-Kariya. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children. *Ped Nephrol* 1998 ; 12 (3) : 244-248.
12. Oner A, Tinaztipe K. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Ped Nephrol* 1995 ; 9 : 6-10.
13. Niandet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch nephritis. *Ped Nephrol* 1998 ; 12 : 238-243.
14. Watanabe T, Takahashi S. Pathological improvement of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis with urokinase therapy. *Acta Paed. Jap* 1996 ; 38 (6) : 622-628.
15. Gianviti A, Trompeter RS. Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 (3) : 186-190.
16. Tizard EJ, Bristol et al. Henoch-Schönlein Purpura. *Arch Dis Child* 1999 ; 80 : 380-383.
17. Mikiya F, Naobumi O. Soluble trombomodulin and antibodies to bovine glomerular endothelial cells in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1998 ; 78 : 240-244.
18. Namgoong MK, Lim BK. Eosinophil cationic protein in purpura and IgA nephropathy. *Ped Nephrol* 1997 ; 11 (6) : 703-706.
19. Söylemezoglu O, Sultan N. Circulating adhesion molecules ICAM - 1, E-selectin and von Willebrand factor in Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 (6) : 507-511.
20. Wu TH, Wu SC. Increased excretion of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1-beta in urine from patients with IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura. *Nephron* 1996 ; 74 (1) : 79-88.
21. Ng CC, Huang SC. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral hemorrhage : case report. *Ped Radiol* 1996 ; 26 (4) : 276-277.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

TRATAMENTUL REFLUXULUI VEZICO-URETERAL PRIMAR LA COPIL

R. Russu, O. Brumariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica IV Pediatrie

MANAGEMENT OF PRIMARY VESICOURETERAL REFLUX IN CHILD (Abstract) : The management of primary vesicoureteral reflux (VUR) in child suffered major changes by focusing on the medical treatment in order to prevent the urinary tract infections and the occurrence of postinfectious renal scars. Continuous antibiotic prophilaxy and the follow-up by serial cistographies of the spontaneous resolution of the reflux are considered nowadays the best choice in most of the cases. Surgery is recommended only in selected cases. Subureteric injection of bulking agents to correct the reflux holds promise as an alternative to open surgery, but presents the challenge of identifying the ideal bulking agent. **Key words** : VESICO-URETERAL REFLUX, ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS, RENAL SCARS, CHILD

Atitudinea terapeutică în faţa copiilor cu reflux vezico ureteral (RVU) primar reprezintă unul din cele mai discutate subiecte din urologia şi nefrologia pediatrică. Dacă în urmă cu 40 de ani aproape toate refluxurile erau operate, indicaţiile chirurgiei s-au restrâns în prezent, lăsând loc atitudinii medicale, conservatoare (1). Această modificare de optică se datoreşte studiilor clinice care au căutat să identifice istoria naturală şi semnificaţia fiziopatologică şi clinică a refluxului, implicaţiile sale asupra rinichiului, în vederea identificării obiectivelor tratamentului în această afecţiune.

SEMNIFICAŢIA CLINICĂ A REFLUXULUI

RVU primar nu este în mod necesar dăunător tuturor pacienţilor doar pentru că el există. În plus, cele mai multe refluxuri se remit spontan prin 2 mecanisme : alungirea tunelului submucos ce apare odată cu creşterea vezicii şi a muşchilor longitudinali ai ureterului ; al doilea, în special la nou-născut şi sugar, este tranziţia benefică a dinamicii vezicale de la modelul vezicii de capacitate mică, hiperreflexică, la un model micţional mai matur, cu capacitate vezicală mai mare şi presiune intravezicală mai mică (2). Astfel, 80% din RVU grad I, II se remit spontan după 5 ani de urmărire (3). Remisiunea per-total a RVU dilatat (grad III, IV) este de doar 40% după 5 ani, cu diferenţe în funcţie de uni, sau bilateralitatea refluxului şi de vârsta de prezentare (4). Prelungirea urmăririi conservatoare la 10 ani, a arătat însă că doar în 23% din cazuri a persistat RVU dilatat (5). În schimb, RVU reprezintă principalul factor de risc al gazdei pentru pielonefrită. RVU împreună cu infecţia de tract urinar (ITU) sunt cauzele subiacente pentru cicatricile renale câştigate ce constituie o cauză importantă de HTA la adolescenţi şi adulţii tineri (6). Într-o minoritate de cazuri pot conduce la insuficienţă renală cronică. Din fericire, aceste sechele grave au devenit în prezent mai rare, tocmai prin atitudinea actuală de evaluare precoce a copilului cu ITU şi de prevenire a reinfecţiilor. Se poate afirma astfel că tratamentul refluxului începe cu diagnosticul cât mai precoce. Cicatricile congenitale datorate leziunilor displazice congenitale asociate refluxului (dovedite prin scintigrafie la pacienţi cu reflux neonatal diagnosticaţi după ecografie antenatală şi fără infecţie urinară), nu pot fi influenţate terapeutic, însă managementul corect poate preveni formarea de noi cicatrici postinfecţioase ce se pot produce pe acest fond (7).

Un capitol mult studiat în prezent este cel al disfuncţiilor micţionale, constatate până la 54 % dintre pacienţii cu reflux. Acestea contribuie la o rată a recăderilor ITU de 34 - 43 % (8). Datele expuse conduc la ideea că principalul obiectiv al tratamentului în RVU constă în prevenirea ITU şi a cicatricilor renale.

MANAGEMENTUL MEDICAL

Managementul curent este dictat de ipoteza că RVU primar neinfectat nu produce noi leziuni renale şi că cele mai multe refluxuri se remit (6,9). Studiile clinice care au comparat tratamentul chirurgical cu cel medical la pacienţi cu RVU de grade III, IV au arătat că tratamentul chirurgical a fost mai eficient decât terapia medicală în prevenirea pielonefritei (10% vs 21%) dar incidenţa totală a ITU a fost egală între cele două grupuri (38% şi 39%). Ambele metode terapeutice au avut aceeaşi eficienţă în prevenirea de noi cicatrici renale, deşi aceste cicatrici s-au dezvoltat indiferent de terapie (12% şi 13%). Aceasta dovedeşte încă odată importanţa factorilor de apărare ai gazdei şi a virulenţei bacteriene (9). Tratamentul intermitent al infecţiilor s-a dovedit o opţiune ineficientă (10).

Se utilizează profilaxie antibiotică continuă (pentru menţinerea sterilităţii urinii, în scopul prevenirii recurenţelor ITU) cu doze de 1/4 şi 1/2 din doza terapeutică standard, administrate seara la culcare. Se preferă preparatele care determină rezistenţa minimă a florei fecale (biseptol şi nitrofurantoin). La nou născut şi sugarul mic, sau la copiii ce dezvoltă alergii sau rezistenţă pot fii utilizate amoxiclina, cefalosporinele orale de generaţie I-II. Alegerea antibioticului pentru profilaxie trebuie să ţină cont şi de variaţiile rezistenţei germenilor uropatogeni dintr-o anumită arie geografică. Astfel, în serviciul nostru am întâlnit destul de frecvent infecţii urinare cu uropatogeni rezistenţi la Biseptol, limitând în anumite cazuri utilizarea acestui medicament în general foarte eficient. Efectele secundare sunt rare pentru dozele mici din profilaxie.

La pacienţii cu disfuncţii micţionale se utilizează anticolinergice (driptane 5 mg x 2-3 / zi), instituirea unui program de micţiuni regulate (de 5 ori pe zi), micţiuni în 2 timpi, combaterea constipaţiei (6).

În programul de urmărire se recomandă practicarea uroculturilor de control periodic şi obligatoriu în caz de febră neexplicată sau apariţia de simptome urinare. În cazul apariţiei unei recăderi ITU, trebuie exclusă mai întâi non-complianţa (lipsa administrării regulate a antibioticului). Dacă profilaxia a fost realizată corect, se consideră rezistenţă la antibioticul folosit. Sunt necesare cistografii anuale, până la constatarea remisiunii refluxului precum şi măsurarea tensiunii arteriale, taliei, greutăţii şi creatininei serice. Se recomandă practicarea unei scintigrafii cu acid dimercaptosuccinic (DMSA) la diagnostic, pentru detectarea cicatricilor preexistente şi se repetă examinarea după fiecare recurenţă ITU şi după remisiunea refluxului (11).

Clasic, profilaxia antibiotică se efectuează până la înregistrarea remisiunii refluxului. Ea poate fi utilizată la orice vârstă, dar este obligatorie la sugar şi copilul mic, la care infecţia urinară are simptome nespecifice. La aceste cazuri este riscul cel mai mare ca infecţia să treacă nedetectată sau tratamentul să fie instituit tardiv (12). Unii autori (2,13) propun întreruperea profilaxiei după vârsta de 6-7 ani la copiii cu RVU uşor sau moderat, care nu au avut recăderi ITU şi au un comportament micţional şi al defecaţiei normal. Această atitudine pare sigură, întrucât s-a constatat faptul că, deşi cicatrici noi renale pot apare la orice vârstă, ele tind să scadă mult ca frecvenţă după copilăria precoce.

Un aspect important în managementul acestor pacienţi îl reprezintă sensibilizarea pacientului şi a familiei privitor la riscurile pentru viitor, explicarea necesităţii uroculturilor de control, a tratării cât mai precoce a recăderilor ITU, a studiilor radiologice de urmărire pe termen lung şi a profilaxiei antibiotice de lungă durată.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical se bazează pe ideea că, în situaţii selectate, refluxul persistent poate genera, sau are un potenţial semnificativ în a produce leziune renală sau alte complicaţii legate de reflux. Rata de succes este de obicei mai mare de 95 % cu variate tehnici, dacă este efectuată de urologi pediatri cu experienţă. (14). Reimplantarea, cu realizarea unui tunel submucos ureteral cu lungime suficientă (de 5 ori mai mare decât diametrul ureteral) şi suport muscular adecvat recrează anatomia şi funcţionalitatea normală a joncţiunii uretero-vezicale (3). Obstrucţia ureterală semnificativă post-reimplantare poate apare ca rezultat al ischemiei, angulare la noul hiatus,sau reimplantare efectuată prea lateral. Aceste cazuri necesită reintervenţie chirurgicală şi se soldează cu noi cicatrici (15).

Speranţele oferite de chirurgie trebuie însă bine înţelese. Reimplantarea ureterală cu succes scade, dar nu elimină incidenţa pielonefritei la copiii cu reflux. Totuşi ITU persistă, în ciuda chirurgiei. Bacteriuria postoperatorie este raportată până la 40% din pacienţi, deşi cei mai mulţi nu dezvoltă pielonefrită (9). Ca şi managementul medical, chirurgia nu poate proteja complet rinichiul.

TRATAMENTUL ENDOSCOPIC

Tratamentul endoscopic al RVU se bazează pe ideea injectării unui material (teflon) înapoia orificiului ureteral, care să confere un suport pe care să fie colabat ureterul terminal în timpul umplerii vezicale şi a contracţiei. Acest material trebuie să fie biocompatibil, non-antigenic şi non-migrator (15). Rezultatele unui studiu multicentric european pe 975 de băieţi şi 1391 fete cu RVU au arătat că 76% din ureterele refluante au fost corectate după prima injecţie cu pastă de teflon, corecţia crescând la 85% după o a doua injecţie (16).

Impedimentul major al acestei metode este dat de nesiguranţă pe termen lung a teflonului. Studiile pe animale au demonstrat că pasta de Polytef injectată periureteral pentru tratamentul incontinenţei migrează în ganglioni limfatici, plămân, creier unde produce reacţii de corp străin cu celule gigante multinucleate (16). Alţi autori însă, după o urmărire pe termen lung (11-17 ani) a 258 de pacienţi (3 luni - 14 ani) cu RVU, trataţi prin injectare endoscopică de pastă de teflon, nu au remarcat nici un efect clinic nedorit (17). Au fost propuse şi alte substanţe, aflate în curs de investigare: polivinilalcool, silicon, condrocite autologe).

Tratamentul endoscopic al RVU se conturează ca o opţiune terapeutică viabilă la cazuri selectate de pacienţi. Are o eficienţă mai redusă decât chirurgia deschisă antireflux, dar oferă în schimb avantajele unei tehnici simple, ce poate fi efectuată în ambulatoriu, cu morbiditate mai mică şi un cost mai redus, comparativ cu chirurgia. Rămâne în discuţie urmărirea pe termen lung a siguranţei materialelor utilizate.

DECIZIA ÎN MANAGEMENT

Ambele modalităţi terapeutice au riscuri şi beneficii ce trebuie bine cântărite în lumina istoriei naturale a anomaliei şi a implicaţiilor sale. Nu trebuie aplicat un algoritm rigid în managementul pacienţilor. Astăzi, cei mai mulţi autori sunt de acord că managementul medical este potrivit pentru pacienţi cu reflux uşor şi moderat (I, III) şi refluxul de orice grad la copilul sub 1 an. Indicaţia primară pentru chirurgie este apariţia ITU necontrolate sub profilaxie. Alte raţiuni pentru considerarea tratamentului chirurgical includ slaba complianţă la tratamentul medical sau intoleranţa la medicaţie, probleme care sunt probabil mult mai frecvente decât sunt în general recunoscute. RVU primar sever (grad V) ce persistă la mai mult de 1-2 ani vârstă, trebuie corectat chirurgical.

Controversele cele mai mari apar în jurul managementului optim pentru RVU grad IV. O perioadă de observare şi tratament medical este recomandată pentru cele mai multe cazuri de acest fel. Perioada de maxim 3 ani recomandată anterior pentru urmărirea refluxului gradul IV persistent înaintea operaţiei, se consideră astăzi că poate fi prelungită. În condiţiile în care nu apar ITU simtomatice şi comportamentul micţional este normal, presiunea de a opera, scade.

O altă controversă se referă la tratamentul ideal al copiilor ajunşi la adolescenţă cu reflux persistent uşor sau moderat. Atitudinea clasică recomandă corecţia chirurgicală la orice copil cu RVU persistent înainte de pubertate, indeosebi la fete. Îngrijorarea se datorează riscului crescut de pielonefrită în timpul sarcinii, cu efectele sale asupra mamei şi fătului. Infecţiile urinare tratate par însă să aibă puţine efecte negative asupra sarcinii sau prognosticului fetal dacă funcţia renală este normală. Totuşi există un risc crescut pentru preeclampsie şi hipertensiune la cele cu cicatrici renale preexistente (18). Conştientizarea riscurilor reprezintă cheia pentru succesul unei sarcini normale şi a unui prognostic fetal favorabil la acest grup de risc înalt. Corectarea RVU nu garantează prevenirea acestor probleme în viitor. De aceea, majoritatea autorilor recomandă astăzi ca tratamentul chirurgical să fie rezervat fetelor care prezintă, după oprirea profilaxiei, recăderi ITU cu evidenţă clinică de pielonefrită, ideal demonstrate prin scintigrafie (2).

BIBLLOGRAFIE

1. Arant Bjr. Vesicoureteral Reflux and Evidence based management. *J Pediatr* 2001 ; 129 : 620-621.
2. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin N Am* 1997 ; 44 (5) : 1171-1190.
3. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987 ; 138 : 941-945.
4. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD et al. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. *J Urol* 1992 ; 148 : 1662-1668.
5. Smellie J, Jodal U et al. Outcome at 10 years of severe vesicoureteral reflux managed medically : Report of the International Reflux Study in Cildren. *J Pediatr* 2001 ; 139 : 656-663.
6. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In : Barratt TM, Avner DE, Harmon WE editors. *Pediatric Nephrology*. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 851-866.
7. Herndon CDA, McKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999 ; 162 : 1203-1207.
8. Herndon CDA, DeCambre M, McKenna PH. Changing concepts concerning the management of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001 ; 166 : 1439-1441.

9. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteric reflux (United States). *J Urol* 1992 ; 148 : 1667-1670.
10. Smellie JM, Normand I. Reflux nephropathy in childhood. In : Hodson J, Kincaid-Smith P editors. *Reflux Nephropathy*. New York : Masson, 1979, 14-20.
11. Rushton HG. Evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with 99-dimercaptosuccinic acid renal scintygraphy : evolving concepts and future direction. *Pediatr Nephrol* 1997 ; 11 : 108-110.
12. Martinell J, Hansson S et al. Detection of urographic scars in girls with pyelonephrithis followed for 13-38 years. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 1006-1010.
13. Houston T, Chen P et al. Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001 ; 166 (4) : 1465-1469.
14. Elder JS, Peters CA, Arant BSJr. et al. Pediatric vesicoureteral reflux. Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997 ; 157 : 1846-1850.
15. Atala A, Keating M : Vesicoureteral Reflux and Megaureter. In : Walsh P, Pelik A, Vaughan D, Wein A editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2002, 2053-2097.
16. Puri P, Ninan G, Suranda R. Subureteric Teflon injection (STING). Results of a European survey. *Eur Urol* 1995 ; 27 : 71-75.
17. Malizia AA, Rushton HG et al : Migration and granulomatous reaction after intravesical subureteric injection of polytef. *J Urol* 1987 ; 137 (2) : 122-126.
18. Chertin B, Calhoun E et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux : 11-18 years of follow-up. *J Urol* 2002 ; 167 : 1443-1446.
19. Martinel J, Jodal U et al. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary tract infections in childhood. *BMJ* 1990 ; 300 : 840-844.

NOUTĂŢI

HIPOXIA STIMULEAZĂ SECREŢIA PEPTIDELOR NATRIURETICE ATRIALE

Secreţia peptidelor natriuretice atriale, ANP (atrial natriuretic peptide) şi BNP (brain natriuretic peptide) se produce sub influenţa distensiei auriculare secundară afecţiunilor cardiovasculare, nivelele lor sanguine costituind un marker biologic utilizat pentru evaluarea severitaţii şi prognosticului insuficienţei cardiace. Date recente sugerează şi intervenţia ocitocinei în secreţia ANP la şobolan (prin intervenţia baroreceptorilor sensibili la expansiunea volumică atrială într-un circuit reglator ce include şi neurohipofiza). Hopkins WE et al., într-un studiu caz-martor, analizează creşterea nivelelor sanguine ale ANP şi BNP la subiecţi adulţi cu cardiopatii congenitale cianogene, unde, hipoxia ar juca rolul declanşator. La 10 pacienţi cu cardiopatii congestive congenitale, concentraţia în sânge a prohormonilor corespunzători ANP şi BNP (N-terminal proatrial natriuretic peptide şi respectiv N-terminal probrain natriuretic pepide) au fost de 4 ori ($p=0,02$), respectiv de 12 ori ($p=0,03$) mai ridicate faţă de martori. După un pontaj aorto-coronarian, miocitele atriale au fost izolate într-un mediu de cultură şi supuse unei hipoxii de intensitate variabilă. În cardiomiocitele izolate hipoxice granulele secretorii au fost mai reduse (43 %), faţă de miocitele atriale normoxice ($p<0,00001$). Studiul imunohistochimic a confirmat scăderea concentraţiei ANP şi BNP în ţesutul hipoxic faţă de cel normoxic ($p<0,0001$), în timp ce nivelul ocitocinei a fost similar la bolnavi şi martori ($p=0,49$). Anp şi BNP sunt crescute la adulţii cu cardiopatii congenitale, hipoxia fiind stimulul direct implicat (Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa N, Hall C, Knot HJ, LeWinter MM. Increased Atrial and Brain Natriuretic Peptides in Adults with Cyanotic Congenital Heart Disease. Enhanced Understanding of the Relationship Between Hzpoxia and Natriuretic Peptide Secretion. *Circulation* 2004 ; 109 : 2872-2877).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

DATE DESPRE LEZIUNILE VALVULARE MITRALE DEGENERATIVE ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Simona Daniela Ionescu, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, V. Şandru, Alina Burdujan, A. Cosovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală Cardiologică "Ion Enescu"

SOME ASPECTS REGARDING THE DEGENERATIVE MITRAL VALVULAR LESIONS ENCOUNTERED IN THE MEDICAL PRACTICE (Abstract): In the last years, the degenerative valvular heart diseases have the tendency to equalise the frequency of the rheumatismal valvular diseases. The maximum attention has been paid on the degenerative aortic stenosis as being a lesion with maximum frequency and a severe evolution. This study, given on the 18391 admissions in the period 1997-2001, is a retrospective analysis and it is concerned with the degenerative mitral valvular lesions. Of the 223 patients with degenerative valvular heart lesions, 139 patients (62.3%) had degenerative aortic stenosis and 96 patients (38.5%) were diagnosed with degenerative mitral valvular lesions from which 30 patients have had no association with aortic valvular lesions while 66 patients have had such an association. The pointed out types of mitral lesions were: the mitral insufficiency in 59 patients, the mitral annular calcification without hemodynamic disease in 19 patients, the mitral stenosis in 9 patients and the mitral disease in 9 patients, too. The women were affected nearly 1,7 times more frequent than the men, with a maximum average age greater with four years for women but with a low minimal average age at 60 years for women and 52 years for men. The detailed analysis of this 96 cases had shown the presence of a cholesterol value over 200 mg/dl in 50 patients (52%), the diabetes mellitus of type II in 12 patients (12.5%), an association with HTA in 42 patients (43.7%), the cardiac insufficiency in 68 patients (70.8%), a permanent atrial fibrillation in 24 patients (25%), the chronical myocardic infarct in 19 patients (19.7%) and disorders in the transmission of stimuli in 8 patients (8.3%). The degenerative mitral valvular lesions had occurred more and more frequently realizing more complex features under the mitral insufficiency predominance. Its frequent association with the degenerative valvular lesions determines the evolutive and therapeutic particularities that are dominated by the high gravity prognostic. **Key words**: DEGENERATION OF THE MITRAL VALVES, PRACTICAL MEDICAL ANALYSIS

Leziunile valvulare cardiace degenerative tind să întreacă în frecvenţă leziunile valvulare reumatismale în patologia cardiacă întâlnită în practica ultimilor ani. Cea mai mare atenţie a fost acordată leziunilor degenerative valvulare aortice care sunt cele mai frecvente şi pun probleme terapeutice deosebite, astfel că leziunile degenerative ale valvei mitrale au rămas mult mai puţin analizate. Actualul studiu se adresează aspectelor întâlnite în practica medicală, a prezenţei factorilor de risc posibili şi a complicaţiilor asociate valvulopatiilor degenerative mitrale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Datele studiului au fost obţinute prin analiza retrospectivă a 18391 internări, care

au avut loc în clinică în perioada 1997-2001. Din totalul acestor pacienţi, 1129 pacienţi prezentau leziuni valvulare cardiace grupate pe etiologie reumatismală la 608 cazuri, 53,8%, etiologie valvulară degenerativă la 223 cazuri, 19,7%, etiologie valvulară congenitală, la 7 cazuri, 0,6% şi etiologii diverse la 291 cazuri, 25,7%. Elementele esenţiale de diagnostic şi analiză ale leziunilor valvulare cardiace degenerative au fost obţinute prin ecocardiografia transtoracică completată cu studiul Doppler, la acestea adăugându-se toate metodele convenţionale de investigaţie.

REZULTATE

La cei 223 pacienţi cu leziuni valvulare cardiace degenerative au fost găsite în primul rând leziuni valvulare aortice, prezente la 193 cazuri din care stenoza aortică calcifiantă a fost semnalată la 139 pacienţi, reprezentând 62,3%. Leziunile degenerative ale inelului şi valvelor mitrale au fost găsite la 96 pacienţi, reprezentând 38,5%, aceste leziuni realizând aspecte complexe în funcţie de structura mitrală dominant afectată, în funcţie de consecinţele hemodinamice ale modificării anatomice şi în funcţie de

TABELUL I

Tipurile de leziune degenerativă a aparatului valvular mitral, relaţia cu leziunile valvulare degenerative aortice şi distribuţia în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor

Tipul leziunii	Nr. cazuri şi % din cele 223 cazuri	Sex pacienţi	Limite de vârstă	Vârsta medie
Calcificări inel mi-tral fără afectare hemodinamică de tip mitral, asociate cu leziuni valvulare aortice	19 cazuri 8,4%	F: 10 cazuri B: 9 cazuri	F: 62-82 ani B: 64-81 ani	F: 74,1 ani B: 71,8 ani
Insuficienţă mitrală fără leziuni valvulare aortice asociate	18 cazuri 8,4%	F: 7 cazuri B: 11 cazuri	F: 60-87 ani B: 62-82 ani	F: 75,3 ani B: 72 ani
Insuficienţă mitrală cu leziuni valvulare aortice asociate	41 cazuri 18,4%	F: 28 cazuri B: 13 cazuri	F: 63-91 ani B: 52-92 ani	F: 75,4 ani B: 70,9 ani
Stenoza mitrală fără leziuni valvulare aortice asociate	7 cazuri 3,1%	F: 6 cazuri B: 1 caz	F: 62-70 ani B: 59 ani	F: 64,5 ani B: -
Stenoza mitrală cu leziuni valvulare aortice asociate	2 cazuri 0,88%	F: 2 cazuri B: -	F: 72 - 77 ani B: -	F: 74,5 ani Bi: -
Boala mitrală fără leziuni valvulare aortice asociate	5 cazuri 2,24%	F: 4 cazuri B: 1 caz	F: 60-70 ani B: 68 ani	Fi: 66 ani Bi: -
Boala mitrală cu leziuni valvulare aortice asociate	4 cazuri 1,78%	F: 3 cazuri B: 1 caz	F: 76-78 ani B: 75 ani	F: 77 ani B: -

TABELUL II

Factori de risc ai aterosclerozei prezenţi la pacienţii cu leziuni degenerative mitrale, asociate sau nu cu leziuni degenerative valvulare aortice

Tip leziune valvulară mitrală	Factori de risc ai aterosclerozei			
	HTA	DZ tip 2	Colesterol >2g‰	Trigliceride >150mg/dl
Calcifieri ale inelului mitral cu leziuni valvulare aortice asociate: 19 cazuri	11 cazuri	1 caz	11 cazuri	
Insuficienţa mitrală degenerativă: 59 cazuri	21 cazuri	10 cazuri	28 cazuri	
Stenoza mitrală degenerativă: 9 cazuri	4 cazuri		5 cazuri	
Boala mitrală degenerativă: 9 cazuri	6 cazuri	1 caz	6 cazuri	
Total cazuri: 96	42 cazuri 43,7%	12 cazuri 12,5%	50 cazuri 52%	

Legendă: DZ = diabet zaharat HTA = hipertensiune arterială

TABELUL III

Complicaţii cardiace la pacienţii cu leziuni degenerative mitrale asociate sau nu cu leziuni degenerative valvulare aortice

Tip leziune valvulară mitrală	Complicaţii semnalate						
	IC (stângă sau globală) clasa II-IV NYHA	Fibrilaţia atrială permanentă	Fibrilaţie, Flutter atrial paroxistic	Infarct miocardic acut	Angină pectorală	Infarct miocardic cronic	Tulburări de conducere
Calcifieri ale inelului mitral cu leziuni valvulare aortice asociate : 19 cazuri	13 cazuri	1 caz	1 caz			4 cazuri	1 caz(BRD)
Insuficienţa mitrală degenerativă : 59 cazuri	39 cazuri	13 cazuri	4 cazuri		2 cazuri	13 cazuri	7 cazuri BRD : 1 caz BRS : 4 cazuri BAV_I : 2 cazuri
Stenoza mitrală degenerativă : 9 cazuri	8 cazuri	6 cazuri					
Boala mitrală degenerativă : 9 cazuri	8 cazuri	4 cazuri			1 caz	2 cazuri	
Total cazuri : 96	68 cazuri 70,8%	24 cazuri 25%	5 cazuri 5,2%		3 cazuri 3,1%	19 cazuri 19,7%	8 cazuri 8,3%

Legendă : BRD=bloc ramură dreaptă BRS=bloc ramură stângă BAV=bloc atrio-ventricular

relaţia cu modificările degenerative valvulare aortice. Tabelul I ilustrează tipurile de leziune degenerativă a aparatului valvular mitral, relaţia cu leziunile valvulare degenerative aortice şi distribuţia în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor.

La pacienţii studiaţi au fost selectaţi factorii de risc consideraţi semnificativi pentru ateroscleroză, în măsura în care au fost semnalaţi şi s-au analizat modificările funcţionale cardiace şi complicaţiile cardiace menţionate la fiecare pacient. Aceste date sunt concentrate în tabelul II şi tabelul III.

DISCUŢII

Analiza datelor obţinute arată că leziunile valvulare mitrale degenerative au fost prezente la 60 femei şi la 36 bărbaţi din cele 96 cazuri întâlnite, realizând un raport de 1,7/1. Diferenţa între cele două sexe apare şi în privinţa vârstei de exprimare a leziunilor mitrale, vârsta medie la femei fiind cu cel puţin 3 ani mai mare decât la bărbaţi. De asemeni, se observă că vârsta minimă de exprimare a leziunilor valvulare degenerative coboară la bărbaţi la 52 ani (insuficienţa mitrală cu leziuni valvulare aortice asociate) în timp ce la femei nu coboară sub 60 ani. Şi în ceea ce priveşte tipul anatomic al leziunii mitrale degenerative se constată diferenţe astfel că stenoza mitrală şi boala mitrală sunt mai frecvente la femei şi rare la bărbaţi, dar în ansamblu sunt leziunile cele mai rar întâlnite, iar insuficienţa mitrală asociată sau nu cu leziuni valvulare aortice, reprezintă cel mai frecvent aspect, urmată de calcificările inelului mitral. Factorii de risc convenţionali ai aterosclerozei analizaţi în literatura de specialitate în relaţie cu leziunile valvulare cardiace degenerative nu au fost consideraţi ca fiind predictori ai prezenţei sau ai severităţii acestor leziuni (1,2); dar vârsta pacienţilor şi nivelul LDL-colesterolului au fost corelate cu severitatea leziunilor degenerative la nivel aortic (1,2,3) fără a se face menţiuni asupra aparatului valvular mitral. La pacienţii studiaţi se remarcă prezenţa colesterolului peste 200mg/dl la 50 de cazuri din cele 96 prezentate (52%), ceea ce pune în discuţie intervenţia acestui factor de posibilă implicare în realizarea leziunilor mitrale. Relaţia cu hipertensiunea arterială, întâlnită la 42 pacienţi din cei 96 (43,7%) este de asemenea de menţionat. În literatură se remarcă asocierea frecventă a stenozei aortice degenerative cu hipertensiunea arterială, dar fără a se face referiri asupra semnificaţiei acestei asociaţii şi fără a se menţiona asociaţia cu leziunile mitrale (1,4). La fel de contradictorii sunt şi discuţiile privind rolul diabetului zaharat (1,2), deşi în studiul prezent, procentul pacienţilor diabetici ar putea fi corelat şi cu vârsta avansată a acestora. Multe discuţii contradictorii asupra factorilor de risc ai aterosclerozei şi relaţia lor cu leziunile valvulare cardiace degenerative sunt determinate de vârsta avansată a pacienţilor, vârstă la care ateroscleroza este prezentă şi determină complicaţii cardiovasculare greu de disociat de complicaţiile leziunilor degenerative. La pacienţii studiaţi, procentul semnificativ de fibrilaţii atriale cronice ar putea fi atribuit leziunilor valvulare degenerative mitrale (5), dar nu poate fi exclusă şi componenta ischemică coronariană atestată de sechele de infarct miocardic şi angina pectorală. Tulburările de conducere ar putea fi discutate atât în relaţie cu leziunile degenerative ale structurilor inelelor aortice şi mitrale, deşi nu sunt studii în acest sens, cât şi în legătură cu boala ischemică coronariană. Insuficienţa cardiacă întâlnită la 70,8% din pacienţii studiaţi este importantă sub multe aspecte. Ca posibil rezultat atât al hemodinamicii perturbate prin leziunile degenerative valvulare mitrale şi/sau aortice cât şi al leziunilor ischemice coronariene, în condiţiile apariţiei la pacienţi cu leziuni valvulare cardiace degenerative pune probleme importante prognostice şi terapeutice (mai ales chirurgicale). În literatură se semnalează evoluţia nefavorabilă, cu rata mare a deceselor pe termen scurt, la pacienţii cu leziuni degenerative asociate, mitrale şi aortice (5,6) şi prezenţa la aceşti pacienţi a leziunilor coronariene aterosclerotice şi a aterosclerozei aortice cu frecvenţă mai mare şi prognostic de gravitate (3,5,7). Leziunile degenerative ale aparatului valvular mitral sunt considerate ca având risc scăzut de localizare bacteriană (2), dar pot fi sediul unor endocardite infecţioase de mare gravitate (8).

Studiul retrospectiv, fără beneficiul observaţiilor rezultate din supravegherea în timp a pacienţilor, nu permite aprecieri evolutive, deşi medicii practicieni recunosc severitatea acestor cazuri.

CONCLUZII

Leziunile degenerative valvulare mitrale sunt prezente într-o proporţie semnificativă astfel încât să justifice efortul de cercetare distribuit preferenţial leziunilor valvulare degenerative aortice. Asocierea leziunilor valvulare mitrale şi aortice în procesul de degenerescenţă imprimă o gravitate particulară cazurilor şi problemele corecţiei chirurgicale devin particulare. Vârsta avansată, în general, a pacienţilor cu leziuni valvulare mitrale degenerative pune problema asocierii cu boala ischemică coronariană şi cu leziuni organice la alte nivele, în aceeaşi măsură în care această problemă este discutată actual pentru stenoza aortică degenerativă. Prezenţa la aceşti pacienţi a hipertensiunii arteriale (ca patologie precedentă sau ulterioară leziunii valvulare mitrale), prezenţa hipercolesterolemiei şi a diabetului zaharat lasă loc pentru discuţii mai ales privind implicarea în evoluţia extensivă a procesului degenerativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Leggett M, Otto MC. Aortic valve disease. *Curr Op Cardiol* 1996 ; 11 : 120.
2. Rose AG. Etiology of valvular heart disease. *Curr Op Cardiol* 1996 ; 11 : 98.
3. Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Giesler T, Daniel WG, Achenbach S. Influence of LDL cholesterol level on the progression of aortic valve calcification quantified by electron beam tomography. *Eur Heart J* 2001 ; 22 (Suppl.) : 569.
4. Pate GE, Mulligan A. Association between hypertension and aortic stenosis. *Eur Heart J* 2001 ; 22 (Suppl.) : 309.
5. Robles P, Jimenez JJ, Espana E et al.Differences in aortic stenosis associated with the presence or absence of mitral annular calcification. *Eur Heart J* 2000 ; 21 (Suppl.) : 302.
6. Kamansky C, Piknova E, Polak E, Ondrus E, Sidlo R. Cardiac calcification as independent predictor of increased mortality in patients with congestive heart failure : 29 month follow-up. *Eur Heart J* 2002 ; 4 (Suppl.) : 136.
7. Abaci A, Oguzhan A, Ozdogru I et al. Association of coronary artery disease with aortic valve calcification and calcified plaque in the thoracic aorta. *Eur Heart J* 2002 ; 4 (Suppl.) : 597.
8. Eicher JC, Denadai L, Soto FX et al. The calcified mitral ring : a potential site for a severe type of bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 2002 ; 4 (Suppl.) : 737.

NOUTĂŢI

ITRACONAZOLUL ORAL ÎN TRATAMENTUL CANDIDEMIEI ÎN UNITĂŢILE DE TERAPIE INTENSIVĂ PEDIATRICĂ

În ultimii ani, s-a raportat o incidenţă crescută a infecţiilor fungice la pacienţii spitalizaţi în Terapie Intensivă, candidoza sistemică fiind cea mai frecventă. Folosirea crescută a antibioticelor cu spectru larg, a liniilor venoase invazive şi a tuburilor endotraheale ajută Candida să traverseze barierele naturale pentru infecţii. Mult timp, Amfotericina B a fost considerată standardul de aur pentru terapia antifungică. Totuşi, ea are numeroase efecte adverse şi poate fi administrată numai pe cale intravenoasă. Mai târziu, au fost disponibili compuşi triazolici antifungici cu administrare orală şi cu mai puţină toxicitate. Unul dintre aceştia – Itraconazolul – are activitate cu spectru larg contra unor microorganisme fungice, inclusiv specia Candida. Itraconazolul s-a dovedit eficient în reducerea frecvenţei infecţiilor fungice sistemice la pacienţii neutropenici, în candidoza orală la copii şi la cei cu cancer. Au fost studiate 64 cazuri de candidemie internate în Terapie Intensivă timp de 3 ani, speciile de Candida izolate fiind : C. albicans, C. guillermondii, C. tropicalis, C. krusei şi C. glabrata. Cele 48 cazuri au avut simptome sugestive de septicemie, 11 dintre acestea decedând înaintea apariţiei rezultatelor hemoculturii şi înainte ca terapia antifungică să fie începută. Dintre celelalte 37 cazuri tratate cu Itraconazol 10 mg/kgc/zi p.o., 30 s-au vindecat. Durata medie a terapiei a fost de 24 ± 7 zile. Nici unul nu a prezentat reacţii adverse majore (hepatită, hipopotasemie). Mortalitatea pacienţilor cu candidemie este de 37,5% comparativ cu 18,4% la cei trataţi cu Itraconazol. Mortalitatea este mai mare dacă diagnosticul nu este precoce. Autorii consideră că nu este necesară reajustarea dozei la pacienţii cu funcţie renală afectată, în timp ce efectul afectării hepatice rămâne să fie elucidat. Studiul sugerează că Itraconazolul oral poate fi un medicament eficient la copiii internaţi în Terapie Intensivă în care speciile non- C. albicans constituie majoritatea (70%). Se recomandă un studiu randomizat prospectiv comparativ Itraconazol–Fluconazol–Amfotericină B pentru a creşte şansa antifungicelor orale în tratamentul infecţiilor sistemice cu Candida (Singhi Sunit C, Reddy Thimmarpuram CS, Chakrabarti A. Oral itraconazole in treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr* 2004 ; 71 (11) : 973-977).

Dana Anton

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

EFECTELE PROTECTOARE ALE POLIFENOLILOR VEGETALI ASUPRA DINAMICII METABOLISMULUI LIPIDIC

Irina Cotea[1], Rodica Ghiuru[1], I. Haulică[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Spitalul Universitar CF Iaşi
1 Clinica a V-a Medicală
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Fiziologie

VEGETABLE POLIPHENOLS PROTECTIVE EFFECTS ON HUMAN SERUM LIPID PROFILE (Abstract) : Epidemiological studies generally showed a strong inverse association between red wine consumption and mortality for coronary heart disease (CHD). Antiatherogenic alteration in plasma lipoproteins, particularly increase in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, is considered as the most plausible mechanism of the protective effect of alcohol consumption on CHD. The aim of our study was to investigate the *in vivo* effects of regular consumption of 300 ml red wine/day, for three weeks, on human serum lipid profile. Thirty healthy volunteers on no medication, abstained from alcohol for 21 days prior the study were included in our study, and blood samples were taken for serum lipidogram at base line and after 21 days of wine consumption. This study confirmed that moderate consumption of red wine, exerts cardioprotective effects through beneficial changes in lipid profile. **Key words** : LIPOPROTEIN PROFILE, RED WINE, POLIPHENOLS

Efectele protectoare ale consumului moderat de vin şi în principal de vin roşu în cursul mesei, faţă de morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară (1, 2) au fost puse în evidenţă în mod constant, de o serie de studii epidemiologice, experimentale şi clinice, în încercarea acestora de a explica „paradoxul francez". Efectele benefice ale consumului moderat de vin roşu sunt în mare parte atribuite conţinutului crescut în polifenoli, compuşi cu veritabile proprietăţi antioxidante, antiagregante, vasorelaxante şi hipolipemiante (1,2).

Astfel, o serie de studii epidemiologice, au demonstrat, că un consum cotidian moderat, de două pahare de vin roşu (300 ml), cu un conţinut ridicat în polifenoli vegetali, reduce incidenţa accidentelor coronariene cu 30-39%, cu 25-35% afecţiunile cardiovasculare în general şi cu peste 30% mortalitatea de toate cauzele, comparativ cu abstinenţii (2).

Aceste date au stat la baza iniţierii unui studiu clinic pentru a verifica efectele consumului moderat de vin roşu, cea mai ieftină şi bogată sursă de polifenoli vegetali, asupra metabolismului lipidic în cadrul unui lot de adulţi clinic sănătoşi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Efectele consumului moderat de vin roşu, asupra metabolismului lipidic, au fost urmărite timp de 3 săptămâni, pe un număr de 30 adulţi voluntari, clinic sănătoşi, cu vârsta medie de 37,2 ani, cu greutate medie de 69,4 kg, nefumători şi raport pe sexe de 1 : 1. Recrutarea indivizilor s-a făcut luând în considerare starea de sănătate aparentă constatată prin anamneză şi examen clinic obiectiv, lipsa factorilor de risc aterogen cunoscuţi, lipsa antecedentelor personale patologice şi a tratamentelor medicamentoase la momentul introducerii în studiu, precum şi complianţa subiecţilor la tipul de tratament administrat. De asemenea, studiul clinic a fost iniţiat după o perioadă de abstinenţă de la consumul etanolic de 21 zile. Pe perioada celor trei săptămâni, subiecţii au primit o cantitate de 300 ml vin roşu, respectiv 2 pahare, pe care le-au consumat, unul în timpul mesei de prânz şi unul la cină. Subiecţilor li s-au recoltat două probe de sânge, la momentul introducerii în studiu şi la finele celor 21 zile de administrare a vinului roşu, din care s-au determinat parametrii profilului lipidic (lipide totale, colesterol total, trigliceride, HDL-colesterol, LDL-colesterol). Starea clinică a pacienţilor a fost urmărită zilnic şi s-a recurs la măsurarea valorilor tensiunii arteriale (TA), a alurii ventriculare (AV) şi a greutăţii corporale, calculându-se indicele de masă corporală (IMC). Toţi cei 30 subiecţi luaţi în studiu au prezentat o bună tolerabilitate a vinului roşu administrat, nefiind înregistrate fenomene de iritaţie gastrică sau abandon. De asemenea, subiecţilor luaţi în studiu, fiind normoponderali, li s-a recomandat un regim alimentar normocaloric, în funcţie de activitatea prestată.

Vinul roşu administrat a fost un Merlot provenit din podgoria Bucium, care prezenta un conţinut total în polifenoli de 1,77g/l, de patru ori mai mare decât concentraţia polifenolilor din cele albe. Determinarea cantitativă a acestora fost realizată prin spectrofotometrie. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat folosind media aritmetică, abaterea standard (s), coeficientul de variabilitate (s%), iar determinarea gradului de semnificaţie s-a făcut prin calcularea diferenţelor limită (DL) pentru 5%, 1% şi 0,1%. Pentru o mai uşoară interpretare a rezultatelor, în analiza următoare se vor considera valorile iniţiale ale profilului lipidic la femei (F1) şi bărbaţi (B1) drept valori martor.

REZULTATE

Urmărind sinteza rezultatelor prin analiza varianţei rezultă că suplimentarea dietei adulţilor sănătoşi cu 300 ml vin roşu pe zi a asigurat în cadrul lotului feminin o reducere distinct semnificativă (11,52%) şi respectiv foarte semnificativă (24%) în cadrul lotului masculin, a valorilor colesterolului total (fig. 1.). Demn de remarcat este şi faptul că valorile medii finale ale colesterolului seric, în ambele loturi, s-au plasat sub limita de risc coronarian (190 mg/dl) (3).

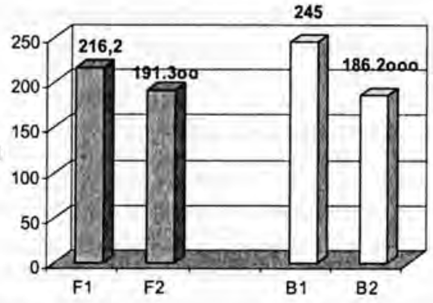


Fig. 1. Nivelul colesterolului total la lotul uman. F1, B1 - valori martor; F2, B2 - valori finale

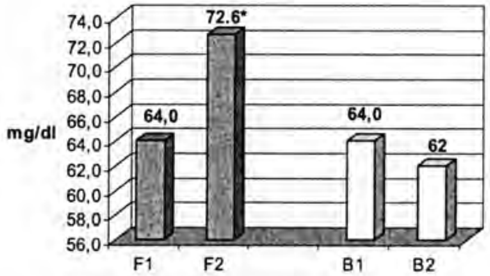


Fig. 2. Nivelul HDL-colesterolului la lotul uman. F1, B1 - valori martor; F2, B2 - valori finale

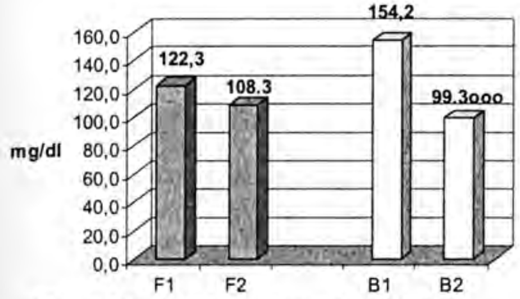


Fig. 3. Nivelul LDL-colesterolului la lotul uman. F1, B1 - valori martor; F2, B2 - valori finale

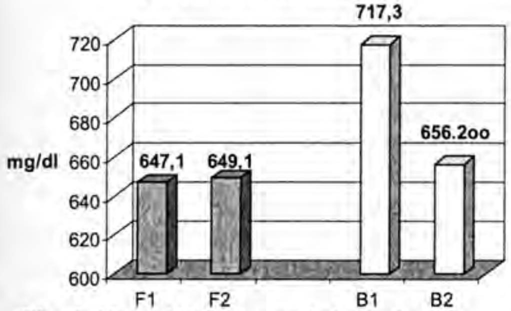


Fig. 5. Nivelul lipidelor totale la lotul uman. F1, B1 - valori martor; F2, B2 - valori finale

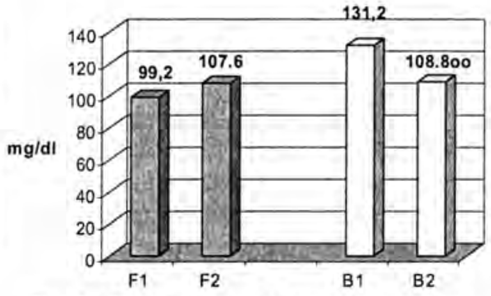


Fig. 4. Nivelul trigliceridelor la lotul uman. F1, B1 - valori martor; F2, B2 - valori finale

În timp ce administrarea a 300 ml vin roşu pe zi la femei, timp de trei săptămâni determină creşterea semnificativă (13,44%) a HDL-colesterolului, la bărbaţi valorile acestuia se menţin comparabile cu ale martorului (fig. 2).

În ceea ce priveşte evoluţia LDL-colesterolului acesta înregistrează o reducere nesemnificativă în cadrul lotului feminin şi foarte semnificativă (35,6%) în cadrul lotului masculin (fig. 3).

Efectul consumului moderat de vin roşu asupra trigliceridelor serice a fost diferit între cele două loturi şi anume lotul feminin a înregistrat o creştere nesemnificativă (8,47%) a nivelului trigliceridelor serice, în timp ce la bărbaţi s-a remarcat o reducere distinct semnificativă a aceluiaşi parametru (17,07%) (fig. 4).

Nivelul lipidelor totale serice în cadrul lotului feminin nu a variat semnificativ, iar în cadrul lotului masculin s-a înregistrat o diferenţă negativă distinct semnificativă faţă de martor (8,52%) (fig. 5).

DISCUŢII

Ţinând cont de studiile epidemiologice multiple (1,4) care au arătat o corelaţie directă şi gradat pozitivă între valoarea colesterolului total şi morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară, se conturează clar faptul că efectul protector asigurat de reducerea nivelului colesterolului total seric la valori considerate lipsite de risc (3), este datorat adaosului în dietă a celor 300 ml vin roşu pe zi, respectiv conţinutului crescut în polifenoli al acestuia.

Rezultatul obţinut în cadrul lotului feminin, este concordant cu datele furnizate de literatura de specialitate (1,3,5), care atribuie vinului roşu un rol protector prin augmentarea nivelului HDL-colesterolului după consumul cronic al acestuia, dar în cantităţi moderate (2-3 pahare/zi). Lipsa de răspuns asupra nivelului HDL-colesterolului în cadrul lotului masculin, se poate atribui unei doze/kg corp de polifenoli prea mică, conţinută în vinul roşu administrat (300 ml). Acest rezultat este similar altor date prezentate de o serie de autori care au comunicat lipsa de efect a vinului roşu asupra nivelului HDL-colesterolului în cazul în care cantitatea de vin administrată a fost prea mică, respectiv sub 200 ml/zi. Se profilează astfel ipoteza că efectul protector al polifenolilor vegetali conţinuţi în vinul roşu este doză-dependent.

Diferenţele faţă de martor ale LDL-colesterolului sunt negative semnificative pentru lotul feminin şi negative foarte semnificative pentru lotul masculin. Mai mult reducerea valorilor LDL-colesterolului, în ambele loturi, la valori considerate fără risc (sub 110 mg/dl) (3) subliniază rolul protector faţă de bolile cardiovasculare, atribuit polifenolilor din vinul roşu, în deplină concordanţă cu datele din literatura de specialitate (6,7,8).

Dacă pentru bărbaţi aportul de polifenoli vegetali a redus distinct semnificativ nivelul trigliceridelor, la femei s-a înregistrat o creştere nesemnificativă a acestui parametru, deşi valorile finale ale acestora s-au aflat mult sub nivelul ţintă propus (180 mg/dl) (3). Literatura de specialitate leagă efectul de creştere a trigliceridelor plasmatice de ingestia unor cantităţi crescute de etanol (3). Trebuie precizat că în studiul de faţă cantitatea de vin administrată a fost aceeaşi indiferent de sex, ţinând cont că administrarea unei doze fixe de 5 ml/kg corp per individ ar fi fost greu de cuantificat. În acest context devine din nou evident faptul că efectele exercitate de vinul roşu, respectiv de polifenolii conţinuţi în acesta sunt doză-dependente.

CONCLUZII

1. Efectul protector al polifenolilor vegetali, conţinuţi în vinul roşu, este susţinut de evoluţia indicilor de profil lipidic şi apare evident atât pentru lotul masculin cât şi pentru lotul feminin.

2. Efectul protector al vinului roşu administrat la bărbaţi, s-a manifestat prin reducerea nivelului lipidelor totale, reducere susţinută de scăderea majorităţii parametrilor lipidici.

3. La femei rolul protector al polifenolilor vegetali asupra metabolismului lipidic se exercită prin scăderea nivelului colesterolului total şi augmentarea HDL-colesterolului, în timp ce nivelele de LDL-colesterol şi trigliceride serice înregistrează variaţii nesemnificative.

4. Efectele protectoare diferite ale polifenolilor vegetali asupra markerilor metabolismului lipidic, obţinute în cadrul celor două loturi, pot fi explicate fie prin mecanisme protectoare exercitate diferit în funcţie de sex, fie prin efecte variate produse de cantităţile diferite/kg corp administrate la cele două sexe.

BIBLIOGRAFIE

1. Stoclet JC, Andriambeloson E, Diebolt A, Andriantsitohaina R. Possible mechanism of cardiovascular protection by red wine. *Physiol Res* 1999 ; 48 : 1811-1819.
2. Theobald H, Bygren LO, Carstensen J, Engfeldt P. A moderate intake of wine is associated with reduced total mortality and reduced mortality from cardiovascular desease. *J Stud Alcohol* 2001 ; 61 : 652-656.
3. Georgescu GIM, Arsenescu C. *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore*. Iaşi : Ed. Polirom, 2001.
4. Muntwyler J, Hennekens CH, Buring JE. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998 ; 352 : 1882-1885.
5. Dipak K, Ursini F. *Alcohol and wine in health and disease*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002.
6. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of LDL to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 258-265.
7. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and LDL to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 61 : 549-554.
8. Gronbaek M, Beker U, Johansen D, Tonnesen H, Jensen G, Sorensen S.A. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *BMJ* 1998 ; 317 : 844-848.

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

CORELAŢII ÎNTRE CREŞTEREA STRESULUI OXIDATIV ŞI APARIŢIA MICROALBUMINURIEI LA PACIENŢII CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1

Anca Artenie[1], R. Artenie[2], Didona Ungureanu[3], A Covic[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 Clinica a IV-a Medicală Nefrologie
3 Disciplina de Biochimie
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I. Enescu"

CORRELATION BETWEEN INCREASED OF OXIDATIVE STRESS AND MICROALBUMINURIA IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS (Abstract) : Oxidative stress has an important roll in genesis of diabetic complications, especially diabetic nephropathy. The aim of the study was to assess correlations between increase of oxidative stress (OS) and the development of microalbuminuria (MA) in type 1 diabetic patients. We determined the oxidative status by measuring the level of superoxid dismutase (SOD-Minanui method), catalase (CAT-Aebi method), glutathione peroxidase (GPx-Fukuzawa method) and gluthation (GSH-Ellman method) in 87 type 1 diabetic patients (44 with normal urinary protein excretion-group A and 43 with MA-group B) and 38 nondiabetic matched controls, before and 24 hours after a test effort. The results of the study point out that a decreased in activity of SOD or in levels of GSH is associated with an increased MA in type 1 diabetic patients. **Key words** : OXIDATIVE STRESS, MICROALBUMINURIA, TYPE 1 DIABETIC PATIENTS, DIABETIC NEPHROPATHY

Diabetul zaharat (DZ), prin complexitatea complicaţiilor sale, este una dintre bolile cu cel mai mare impact socio-economic. Pe plan mondial dar şi în România, se constată o tendinţă de creştere a prevalenţei DZ, ajungând să fie principala cauză a afectării renale cronice (1,2). Acest fapt poate fi explicat prin : creşterea de patru ori a prevalenţei DZ în ultimii 40 de ani ; extinderea posibilităţilor de supleere renală atât prin hemodializă cât şi prin dializa peritoneală, în multiple centre din ţară ; creşterea duratei de supravieţuire a pacienţilor cu DZ datorită îmbunătăţirii calităţii actului medical şi a posibilităţilor terapeutice actuale ; iniţierea programelor de prevenţie primară şi secundară a factorilor de risc pentru DZ.

Se consideră tot mai mult că stresul oxidativ (SO) are un rol principal în apariţia complicaţiilor DZ, în special a nefropatiei diabetice (NFD), prin creşterea producţiei de radicali liberi în condiţiile menţinerii unei hiperglicemi de durată. Astfel are loc activarea procesului de oxidare (enzimatică şi nonenzimatică) a glucozei care va duce printr-o multitudine de căi patogenetice la formarea speciilor reactive ale oxigenului (ROS) : glicozilarea nonenzimatică a proteinelor cu formarea produşilor de glicozilare avansată (AGEs) şi interacţiunea acestora cu receptorii specifici (RAGE) ; oxidarea glucidelor, prin formarea compuşilor carbonilici (metilglioxal-MG), peroxidarea lipidelor (cu formarea MDA) şi metabolizarea neoxidativă a glucozei (cu formarea de glucoxazone) (3) (acţiunea AGEs se intercondiţionează cu acţiunea MG în formarea ROS şi în amplificarea efectelor distructive); stimularea activităţii proteinkinazei C şi a factorului nuclear kappa B (atât direct de către hiperglicemie cât şi prin intermediul AGEs sau a angiotensinei II) şi formarea ROS cu întreţinerea reciprocă a procesului (4,5); formarea speciilor reactive ale oxidului nitric (peroxinitritul), având acţiuni de stimulare a ROS şi efecte sinergice asupra celulelor lezate; stimularea cronică a polimorfonuclearelor cu eliberare crescută a anionilor superoxid şi scăderea eficienţei fagocitozei; scăderea eficienţei mecanismului antioxidant prin glicozilarea enzimelor implicate. În cazul în care sistemul antioxidant al organismului (reprezentat de enzimele superoxid dismutaza (SOD); catalaza (CAT); glutation peroxidaza (GPx)) nu reuşeşte să anihileze superproducţia de ROS, atunci vor apărea complicaţiile specifice ale DZ: microalbuminuria (MA), hipertensiunea arterială (HTA), afectarea cardiacă, renală şi oculară sau apariţia micro şi macroangiopatiei (6,7,8, 9). Prima manifestare clinică a afectării renale diabetice este MA. Aceasta este considerată nu numai un marker al NFD dar şi un marker al disfuncţiei endoteliale. De aceea în ultimii ani apare ca o necesitate dozarea acesteia atât la pacientul diabetic cât şi la cel hipertensiv.

SCOPUL STUDIULUI

Până în prezent datele din literatura de specialitate legate de ponderea implicării SO în afectarea renală diabetică sunt puţine. De aceea scopul acestui studiu a fost de a vedea dacă există o corelaţie între parametrii SO şi apariţia MA la pacienţii cu DZ 1.

MATERIAL ŞI METODE DE CERCETARE

Loturile de studiu. Au fost luaţi în studiu un număr de 87 de pacienţi cu DZ 1 cu vârste cuprinse între 22-44 de ani şi cu un nivel glicemic mediu de 269,6±5,78 mg%, împărţiţi în două loturi: Lot A-44 pacienţi cu DZ 1 cu eliminări normale de proteine urinare şi Lot B-pacienţi cu DZ 1 cu MA de repaus. Aceştia au fost comparaţi cu un lot C - 38 pacienţi nediabetici. Principalele criterii de includere a pacienţilor în studiu au fost: prezenţa retinopatiei diabetice, durata de evoluţie de peste 8 ani a DZ, capacitatea pacienţilor de a efectua efort fizic la cicloergometru. Criteriile de excludere au fost: prezenţa retenţiei azotate (creatinină peste 1,3 mg%), a proteinuriei de repaus peste 300 mg/l, absenţa retinopatiei, afectare reumatismală degenerativă, polineuropatia diabetică cu gangrenă sau amputaţie, anchilozele, accidentul vascular cerebral, valori tensionale peste 180/120 mmHg, pacienţi trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie, sartani, hipolipemiante. Pacienţii au fost evaluaţi în regim de spitalizare la Spitalul Clinic nr. 2 Iaşi - Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi – Clinica de Diabet Zaharat şi Boli de Metabolism şi Nutriţie şi Clinica a III-a Medicală-Cardiologică. Toţi pacienţii au fost supuşi unui efort fizic submaximal la cicloergometru, între orele 9-10,30 a.m., la 2 ore după efectuarea insulinei şi după ce pacienţii au servit micul dejun.

Metode de cercetare. Probele de sânge venos s-au recoltat înaintea efortului fizic şi la 24 de ore după efort fizic, în Vacutainere fără heparină şi au fost prelucrate în maxim 30 de minute după recoltare. În ser s-a măsurat activitatea SOD, CAT, GPx şi s-a măsurat nivelul glutationului redus (GSH).

Parametrii SO au fost dozaţi prin metode biochimice astfel: SOD-metoda Minanui (10, 11); CAT-metoda Aebi (12); GPx-metoda Fukuzawa (13), GSH-metoda Ellman (14). Activităţile SOD şi CAT au fost raportate la hematocritul şi respectiv hemoglobina pacientului corespunzător. Eşantioanele de urină s-au recoltat în ziua efectuării efortului fizic dozat, astfel: prima urină de dimineaţă şi prima urină după efortul fizic. În acestea s-a dozat MA prin imunoprecipitare.

Calculul statistic a fost efectuat utilizând programul statistic Excel din cadrul programului Office - 2000 şi SPSS (Statistical Package for the Social Science) varianta 10.0. Au fost considerate semnificative statistic valorile $p<0,005$.

REZULTATE

Variaţia parametrilor SO la loturile DZ cu şi fără MA, înainte şi după 24 de ore de la inducerea unui SO suplimentar sunt prezentate în tabelul I. Aşa cum se poate observa apare evident că la lotul B activitatea iniţială a SOD este scăzută cu 19,93% faţă de lotul A dar şi cu 22,3% faţă de lotul C. La 24 de ore după un efort fizic dozat apare o scădere a activităţii SOD cu 15,4% la lotul A şi cu 0,3% (ns) la lotul B. CAT are valori superioare la lotul B comparativ cu lotul A, dar la valori nesemnificative atât iniţial cât şi după efort fizic dozat. De asemenea, creşterea nivelului la 24 de ore este nesemnificativă la lotul A dar semnificativă la lotul B. Activitatea GPx este scăzută cu 1,2% (ns) la lotul B comparativ cu lotul A, dar creşte cu 6,8% după efort fizic la acelaşi lot.

Un aspect important apare în scăderea nivelului GSH la ambele loturi DZ, mai evident la lotul cu MA, cu 12,93% comparativ cu lotul A. În schimb la lotul A apare o scădere mai evidentă a nivelului GSH după efort fizic, cu 4,9% ($p=0,023$) faţă de 1,4% a lotului B (ns).

Nivelul eliminărilor urinare de proteine creşte la toate loturile după efort fizic, mai important la lotul A, respectiv cu 377,09% şi cu 25,11% la lotul B. Ecuaţia de regresie liniară arată o legătură directă şi semnificativă între nivelul GSH şi MA ($R^2=0,085$; $p=0,006$).

DISCUŢII

Aşa cum am văzut, pacienţii diabetici au un status oxidant crescut printr-o superproducţie de ROS. În cazul loturilor noastre A şi B, creşterea SO este marcată de modificarea parametrilor componenţi, respectiv SOD, CAT, GPx şi de scăderea GSH. SOD este cea mai importantă enzimă care intervine în metabolizarea radicalilor de superoxid (O_2^{-*}). Ea catalizează dismutarea anio-

TABELUL I

Evoluţia parametrilor antioxidanţi după un SO suplimentar la pacienţi cu DZ 1 cu şi fără MA

	Moment	LOT A (44pac) Media± ES	LOT B (43 pac) Media± ES	LOT C (38 pac) Media± ES	SEMNIFICAŢIE STATISTICĂ		
					p_{A-B}	p_A i-24	p_B i-24
SOD	iniţial	6,65±0,21	5,54±0,14	6,78±0,14	0,0001	-	-
	24h	5,62±0,12	5,53±0,11	6,89±0,11	0,168	0,0001	0,227
CAT	iniţial	739,93±9,98	753,15±12,3	581,15±10,4	0,442	-	-
	24h	748,54±13,86	777,06±14,4	616,34±6,40	0,149	0,153	0,006
GPx	iniţial	1,70±0,03	1,68±0,03	1,64±0,03	0,05	-	-
	24h	1,72±0,05	1,84±0,04	1,60±0,03	0,218	0,049	0,0001
GSH	iniţial	57,27±1,15	50,76±1,05	95,86±2,58	0,023	-	-
	24h	54,43±2,58	50,07±2,50	93,472±1,03	0,107	0,027	0,064
MA	iniţial	17,90±1,20	260,04±11,0	6,35±0,43	0,0001	-	-
	după efort	85,40±11,67	325,34±31,2	18,96±0,79	0,0001	0,0001	0,0001

legendă: ES-eroare standard;

nului superoxid, în două etape, cu formarea peroxidului de hidrogen (PH). Scăderea activităţii SOD va duce la creşterea compensatorie a altor antioxidanţi. În cazul DZ este asociată cu formarea AGEs care vor duce la agravarea bolii dar şi la producerea complicaţiilor : a angiopatiei, retinopatiei, MA (15,16,17,18,19). Aceste studii vin să confirme şi rezultatele obţinute de noi, ca în cazul lotului diabetic cu MA (Lot B) în care am găsit o scădere a activităţii SOD.

CAT şi GPx sunt enzime care intervin în anihilarea PH produs din activitatea SOD dar şi din alte surse endogene. CAT are valoare prognostică pentru că ea conferă o protecţie a SOD în faţă agresiunilor determinate de PH. GPx este o enzimă care necesită GSH drept cofactor, catalizînd reducerea de către glutation a tuturor substraturilor de la PH până la lipoperoxizi. Principala caracteristică este regenerarea foarte uşoară. Are rol în protejarea celulelor în faţa nivelurilor joase ale SO (20).

Glutationul este considerat cel mai important factor de protecţie membranară şi celulară în faţa SO. El poate acţiona atât enzimatic cât şi neenzimatic în neutralizarea unui număr mare de substanţe toxice endogene sau exogene şi în special a ROS. Este cel mai des întâlnit compus dintre substanţele cu grupe tiol din ţesuturile şi din celulele organismelor vii (21). În studiul nostru am găsit un nivel scăzut al GSH, ceea ce poate fi explicat prin creşterea SO, dezechilibrarea DZ sau a deficienţei sistemului peroxidazelor de refacere a enzimei (22,23). Consecinţele acestei scăderi pot fi importante asupra celulelor şi a ţesuturilor neprotejate şi poate explica apariţia MA. Scăderea nivelului GSH după efort fizic este de prognostic negativ la pacienţii DZ şi arată că efectuarea acestuia în condiţii de apărare deficitară celulară prin creşterea nivelului SO duce la agravarea leziunilor celulare şi la apariţia MA. Acest fapt explică un nivel mai mare al creşterii nivelului de eliminare a proteinelor urinare la pacienţii care nu prezentau în condiţii de repaus MA. Apariţia MA la pacienţii cu DZ 1 şi SO crescut mai poate fi explicată şi prin alte mecanisme : vasodilataţie arteriolară şi creşterea filtratului glomerular ; efect osmotic al glucozei şi modificarea hemodinamicii intrarenale ; glicozilarea neenzimatică a proteinelor ; creşterea permeabilităţii endoteliale ; modificarea sintezei de oxid nitric şi formarea de peroxinitrit ; eliminarea heparansulfatului membranar şi odată cu el a SOD (de care este legată enzima), slăbind astfel aparatul antioxidant al apărării în faţa agresiunii oxidative.

Practic, între componentele aparatului antioxidant al organismului există o strânsă legătură. Orice modificare a concentraţiei enzimatice poate avea consecinţe asupra celulelor şi ţesuturilor, iar menţinerea unui SO crescut la pacientul diabetic are consecinţe evidente relevate de complicaţiile bolii.

CONCLUZII

Pacienţii cu DZ 1 au un nivel al SO crescut manifestat prin creşterea nivelului CAT şi GPx şi scăderea GSH.

Studiul de faţă arată că o scădere a GSH şi/sau a SOD favorizează apariţia microalbuminuriei.

Scăderea nivelului activităţii SOD şi a GSH poate fi considerat un principal marker al SO care favorizează apariţia MA la pacienţii cu DZ 1.

BIBLIOGRAFIE

1. Covic A, Ghiciuc C, Florea L et al. Morbiditatea şi mortalitatea nefropatiei diabetice în programul de supleere renală al Centrului de dializă Iaşi (studiu pe 10 ani : 1988-1998). *Clinica* 1999 ; IV, 1 : 7-12.

2. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1127-1133.
3. Olinescu R. *Radicalii liberi în patologia umană.* Bucureşti : Ed. Tehnică, 1994, 62-65.
4. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mithocondrial superoxyde production blocks three pathways of hyperglicaemic damage. *Nature* 2000 ; 404 (6779) : 787-790.
5. Pieper GM, Riaz-ul-Hacq. Activation of nuclear factor kappa B in cultured endothelial cells by increased glucose concentration - prevention by Calphostin C. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997 ; 30 : 528-530.
6. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991 ; 40 : 405-412.
7. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radical Biol Med* 1988 ; 5 : 113-124.
8. Olinescu R. *Radicalii liberi în patologia umană.* Bucureşti : Ed. Tehnică, 1994, 80-84.
9. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN et al. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1811-1815.
10. Bojan A., Hodârnău H. SOD eritrocitară în LAL. *Clujul Medical* 1989 ; LXII, 2 : 143-147.
11. Minanui M, Zoshukawa A. Simplified assay method of SOD activity for clinical use. *Clin Chim Acta* 1979 ; 92 (3) : 337-342.
12. Aebi H. Catalase. *Methods Enzimol* 1984 ; 105 : 121-126.
13. Fukuzawa K, Tokumura A. Glutation peroxidase in tissues of vitamine E-deficite mice. *J Nutr Sci Vit* 1976 ; 22 : 405-407.
14. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959 ; 82 : 70-77.
15. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991 ; 40 : 405-412.
16. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radical Biol Med* 1988 ; 5 : 113-124.
17. Sakurai T, Tsuchiya S. Superoxide production from nonenzymatically glycated protein. *FEBS Lett* 1988 ; 236 : 406-410.
18. Ushio-Fukai M, Griendling KK, Becker PL, Alexander RW. Role of reactive oxygen species in angiotensin II-induced transactivation of epidermal growth factor receptor in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999 ; 100 Suppl : I-263.
19. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy : emphasis on nonhemodynamic mechanisms. *Am J Kidney* 1997 ; 29 : 153-163.
20. Sies H. Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klin Wochenschr* 1991 ; 69 : 965-968.
21. Dumaswala UJ, Zhuo L, Jacobsen DW et al. Protein and lipid oxidation of banked human erytrocytes : role of glutathione. *Free Rad Biol Med* 1999 ; 27 (9-10) : 1041-1049.
22. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM et al. Enhanced cellular oxidative stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding protein. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 9889-9897.
23. Yoshida K, Hirokawa J, Tagami S, Kawakami Y, Urata Y, Kondo T. Weakened cellular scaveging activity against oxidative stress in diabetes mellitus : regulation of glutathione synthesis and efflux. *Diabetologia* 1995 ; 38 : 201-210.

O CAUZĂ RARĂ DE INFARCT MIOCARDIC NON-Q INTOXICAŢIA ACUTĂ CU OXID DE CARBON

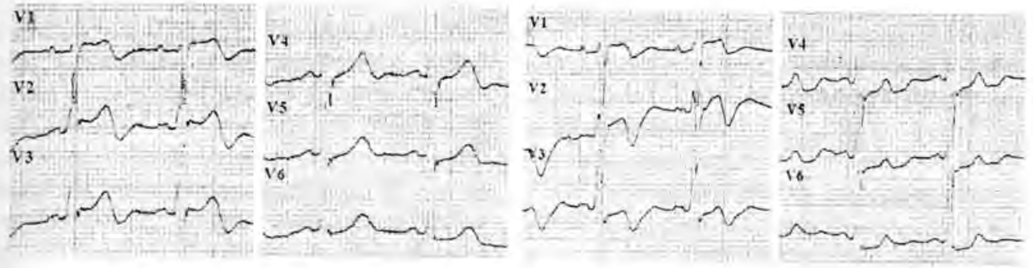
L. Şorodoc, Cătălina Lionte, Victoriţa Laba
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa"Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe

A RARE CAUSE OF NON-Q MYOCARDIAL INFARCTION - ACUTE CARBON MONOXIDE POISONING (Abstract): Myocardial infarction is a rarely reported complication of acute carbon monoxide (CO) poisoning. We report the case of a 77 years old woman who presented to our emergency department with altered consciousness as a consequence of exposure to CO. The patient didn't experience any chest pain, but the electrocardiogram showed a non-Q-wave antero-septal acute myocardial infarction, with typical elevation in troponine T and creatine-phosphokinase MB levels. The patient recovered completely after specific treatment of poisoning with no major cardiac complication. We consider that careful electrocardiographic and enzymatic monitoring of all patients, especially elderly patients, in the first hours after CO exposure is important for early diagnosis and treatment of this rare complication of CO poisoning, and can improve the outcome of these patients. **Key words**: MYOCARDIAL INFARCTION, CARBON MONOXIDE POISONING

Una dintre intoxicaţiile acute exogene cu o prevalenţă mare în practica clinică, în special în sezonul rece, este intoxicaţia acută cu oxid de carbon (CO). Etiologia oxicarbonică trebuie suspectată la un pacient cu simptomatologie polimorfă, care locuieşte în case încălzite cu sobe cu lemne, cărbune sau instalaţii pe gaz, sau care lucrează în minerit, siderurgie, stingerea incendiilor etc. De asemenea, suspiciunea diagnostică trebuie luată în discuţie în faţa victimelor unui incendiu, sau la persoane la care simptomatologia dispare la aer curat şi reapare când persoana revine la locul de muncă sau în locuinţă. Victimele găsite în stare de inconştienţă în garaje, în autovehicule cu motorul pornit (ex. : autovehicule înzăpezite), în locuinţe cu instalaţii de încălzire defecte sau la locul de muncă (mineri, pompieri, mecanici auto, etc.) sunt de asemenea suspecte de intoxicaţie cu CO. Complicaţiile cardiovasculare ameninţătoare vital ale acestei intoxicaţii acute sunt colapsul, aritmiile cardiace, tulburările de conducere şi infarctul miocardic acut.

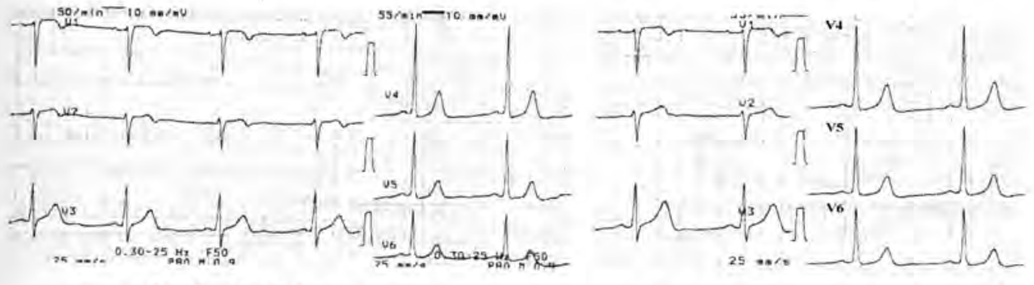
PREZENTARE DE CAZ

O pacientă vârstnică (77 ani) este adusă în serviciul nostru pentru somnolenţă accentuată, bradilalie, obnubilare, tulburări marcate de echilibru, dezorientare temporo-spaţială. Pacienta a fost găsită de fiul său la domiciliu, în stare de inconştienţă, în pivniţa casei unde fermenta vinul. La intrarea în pivniţă fiul prezintă ameţeli şi cefalee. La ieşirea din mediul toxic în aer curat, pacienta recapătă parţial starea de conştienţă, rămânând obnubilată. Antecedentele personale şi heredo-colaterale sunt nesemnificative : pacienta neagă fumatul, nu ia o medicaţie cronică şi declară consum ocazional de alcool. Examenul fizic la internare relevă stare generală influenţată, facies palid, stabilitate homodinamică (TA 130/70 mmHg, puls 110/min), ficat la 2 cm sub rebord, nedureros, de consistenţă fermă, reflexe osteotendinoase, cutanate şi pupilare normale. Electrocardiograma (ECG) la internare evidenţiază tahicardie sinusală 110/minut, iar explorările biologice evidenţiază carboxihemoglobină prezentă ; GA 16000/mmc ; PN 91,3% ; L 7,7% ; Mo 1% ; Hb 12,1g% ; Ht 43,2% ; Tr 248000/mmc ; glicemie 103 mg/dl ; uree 76,8 mg/dl ; creatinină 1,3 mg/dl ; Na 145 mmol/l ; K 4,6 mmol/l ; Cl 113 mmol/l ; RA 22 mmol/l ; AST 95 U/L ; ALT 62 U/L ; LDH 612 U/L ; CK 186 U/L ; CK-MB 20 U/L. Se instituie oxigenoterapie pe sondă nazală 6 l/minut, neurotrofice, glucoză hipertonă, vitamine grup B, cu evoluţie favorabilă a tabloului clinic. La 24 ore de la internare, pacienta prezintă o scădere a TA până la 80/50 mmHg, cu modificarea aspectului ECG şi apariţia supradenivelării segmentului ST în V1-V3, cu unde T difazice +/- în aceleaşi derivaţii, în absenţa durerii toracice. Biologic se constată AST 295 U/L ; ALT 192 U/L ; LDH 1212 U/L ; CK 1486 U/L ; CK-MB 90 U/L ; Troponina T 1,5 ng/ml. Ecografia cardiacă evidenţiază hipokinezia segmentelor bazale din peretele anterior al ventriculului stâng şi a septului interventricular. Ultrasonografia abdominală notează ficat de aspect steatozic şi litiază renală dreaptă. Se instituie terapia specifică sindromului coronarian acut, cu heparină fracţionată, beta-blocante, nitraţi, calcium-blocante, antiagregante plachetare, statine, cu evoluţie favorabilă clinic, electrocardiografic (fig. 1) şi biologic, cu normalizarea enzimelor de citoliză miocardică, dar şi a enzimelor hepatice, după 7 zile de la internare. Pacienta s-a externat complet restabilită, fără sechele neurologice, cu indicaţia de a efectua coronarografie.



a. La 24 ore de la internare

b. La 48 ore de la internare



c. La 5 zile de la internare

d. La 10 zile de la internare

Fig. 1. Evoluţia modificărilor electrocardiografice

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Intoxicaţia acută cu CO reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate prin intoxicaţii acute, având o prevalenţă de 80,7% în unele studii (1). Mortalitatea pe care o determină intoxicaţia acută cu CO poate ajunge, până la 31%, risc mai mare având pacienţii vârstnici, iar 50-75% dintre pacienţii care supravieţuiesc rămân cu sechele neuropsihice (2,3). CO face parte din categoria gazelor toxice neiritante inodore şi incolore, foarte difuzibile în atmosferă, care se formează prin arderea incompletă a hidrocarburilor (2,3,4). Absorbţia este rapidă la nivelul plămânilor şi este dependentă de durata expunerii, de concentraţia de CO şi oxigen în mediul respectiv, precum şi de ventilaţia pe minut (4). 10-15% din cantitatea totală de CO se leagă de hemul proteinelor tisulare, inclusiv de citocomul P450, mioglobină şi citocrom C oxidază, ceea ce determină toxicitate celulară, prin blocarea lanţului respirator, reducerea transportului de electroni şi anoxie tisulară (1,2,4). Toxicitatea CO este consecinţa hipoxiei tisulare şi a efectelor directe induse de acesta la nivel celular. CO are o afinitate de peste 250 de ori mai mare pentru hemoglobină decât oxigenul, el intrând astfel în competiţie cu oxigenul pentru a se lega de hemul din hemoglobină. Consecinţa legării rapide a acestuia de hemoglobină este schimbarea curbei de disociere a oxihemoglobinei la stânga. Ca urmare a acestor alterări va fi afectată eliberarea oxigenului către ţesuturi şi se va instala hipoxia tisulară (1,3,4). Cercetări experimentale pe animale au arătat că în apariţia hipoxiei tisulare este implicată şi prezenţa unor cantităţi mici de CO liber dizolvat în plasmă. Expunerea la CO duce la apariţia stresului oxidativ la nivel celular, cu producerea de radicali liberi de oxigen (3,4). Modificările cardiace se referă la legarea oxidului de carbon de mioglobina cardiacă, ceea ce va determina deprimarea miocardului şi hipotensiune arterială, care vor exacerba hipoxia tisulară deja instalată. Primele tulburări cardiovasculare care apar în oxicarbonismul acut sunt scăderea contractilităţii miocardului (mai întâi a ventriculului drept), tahicardia sinusală, scăderea debitului cardiac, stază, congestie şi edem pulmonar (efect hemodinamic şi efect direct al CO asupra pneumocitelor prin inhibiţia citocromului P450 pulmonar), scăderea tensiunii arteriale până la colaps, modificări ale endoteliului vascular (5). ECG în intoxicaţia acută cu CO evidenţiază tulburări de repolarizare cu topografie anterioară sau anterolaterală, determinate de agravarea unei ischemii preexistente, relevarea unei cardiopatii latente şi de efectul direct al CO asupra miocardului. Se înregistrează tulburări de ritm şi de conducere, precum şi aspecte tranzitorii de infarct miocardic acut (IMA), chiar la bolnavi tineri, fără factori de risc pentru boală coronariană, având coronarografie normală (1,6,7,8,9). Explicaţia fenomenului este hipoxia tisulară generalizată, efectul toxic direct al CO asupra mitocondriilor miocardice, ce perturbă metabolismul intracelular, la care mai pot contribui perfuzia miocardică inadecvată, tendinţa trombotică crescută, spasmul coronarian cu sau fără tromboză coronariană, iar la vârstnici, contribuie şi leziunile coronariene preexistente (6,7,8,10). Studiile ultrastructurale şi funcţionale în intoxicaţia acută cu CO au demonstrat prezenţa unor depozite de glicogen asociate unor mitocondrii anormale, ca expresie a incapacităţii miocitelor de a utiliza substratul energetic, în prezenţa unei perfuzii miocardice normale, practic aspecte sugestive pentru un miocard siderat (11). Modificările scintigrafice în intoxicaţia acută cu CO evidenţiază fie necroză miocardică, fie ischemie tranzitorie, fie aspecte de miocard hibernant sau siderat (12). Pacienţii intoxicaţi acut cu CO, cu niveluri de carboxihemoglobină peste 5%, cu IMA cu undă Q au o evoluţie mai gravă, cu risc aritmic mai ridicat şi niveluri mai crescute ale CK, decât cei care prezintă IMA non-Q (13). Frecvenţa complicaţiilor medicale ale acestei intoxicaţii şi decesele sunt importante numeric la populaţia vârstnică, situaţie în care revenirea completă după intoxicaţie se întâlneşte la doar 28,4% dintre cazuri (14).

PARTICULARITATEA CAZULUI

Cazul prezentat a avut o formă clinică medie de intoxicaţie cu CO, complicată rapid în evoluţie cu IMA non-Q, susţinut de dinamica ECG şi enzimatică, fără durere anginoasă. Este posibil ca în patogenia IMA "silenţios" să fi intervenit şi rezerva coronariană redusă datorită vârstei. Evoluţia a fost favorabilă sub terapia intensivă instituită, pacienta restabilindu-se complet, fără sechele neurologice sau de altă natură, în ciuda vârstei înaintate, care predispune de obicei la complicaţii în intoxicaţia cu CO. Considerăm obligatorie determinarea enzimelor de citoliză miocardică în dinamică şi monitorizarea electrocardiografică a bolnavilor intoxicaţi acut cu CO, indiferent de vârstă, alături de explorările biologice şi toxicologice specifice.

BIBLIOGRAFIE

1. Mogoş Gh. *Intoxicaţiile acute. Diagnostic, tratament.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1981.
2. Varon J, Marik PE. Carbon Monoxide Poisoning. *Internet J Emergency Intensive Care Med* 1997; 1 (2): www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijeicm/vol1n2/CO.xml.
3. Schochat G, Lucchesi M. Toxicity, Carbon monoxide. *Emergency Med J online*, www.e-medicine.com/emerg/topic817.htm.
4. Ernst A, Zibrak JD. Current Concepts. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339 (22): 1603-1606.
5. Voicu VA. *Toxicologie clinică.* Bucureşti: Ed. Albatros, 1997.
6. Marius-Nunez AL. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990; 97 (2): 491-494.
7. Ebisuno S, Yasuno M, Yamada Yet al. Myocardial infarction after acute carbon monoxide poisoning: case report. *Angiology* 1986; 37 (8): 621-624.
8. Lee D, Hsu TL, Chen CH, Wang SP, Chang MS. Myocardial infarction with normal coronary artery after carbon monoxide exposure: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996; 57 (5): 355-359.
9. Mokaddem A, Sdiri W, Selmi K et al. A rare cause of myocardial infarction: carbon monoxide intoxication. *Tunis Med* 2004; 82 (3): 320-323.
10. Fiorista F, Casazza F, Comolatti G. Silent myocardial infarction caused by acute carbon monoxide poisoning. *G Ital Cardiol* 1993; 23 (6): 583-587.
11. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med* 1998; 26 (4): 797-801.
12. Pach J, Hubalewska-Hola A, Szybinski Z, Pach D. New possibilities in scintigraphy detection of carbon monoxide cardiotoxicity. *Przegl Lek* 2001; 58 (4): 182-184.
13. Elsasser S, Mall T, Grossenbacher M, Zuber M, Perruchoud AP, Ritz R. Influence of carbon monoxide (CO) on the early course of acute myocardial infarction. *Intensive Care Med* 1995; 21 (9): 716-722.
14. Targosz D, Pach D. Effect of age on medical complications in acute carbon monoxide poisoning. *Przegl Lek* 2002; 59 (4-5): 314-317.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

CAZURI CLINICE

TIP HISTOLOGIC RAR DE ADENOCARCINOM PULMONAR - DOUĂ CAZURI CLINICE

Monica Pop[1], Monica Goron[2], Milena Man[1], Ruxandra Râjnoveanu[1], Daniela Gabor[2], Amalia Chiş[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Pneumologie
2 Spitalul Clinic de Pneumologie "Leon Daniello" Cluj-Napoca

RARE HISTOLOGICAL TYPE OF PULMONARY ADENOCARCINOMA - TWO CLINICAL CASES (Abstract) : Two cases of primary signet-ring cell adenocarcinoma of the lung are presented. The patients were : a 53 year-old man with a left lung mass and a 40 year-old woman with a right lung mass. Endobronchial biopsy performed after fiberbronchoscopy reveal this rare histological type for pulmonary localizations of neoplasms. It is well known that this histological type is found in digestive localizations of neoplasms, especially gastric, but in these two cases we excluded such a neoplasm. The tumor we found in these two cases is a very rare intrapulmonary neoplasm with a poor clinical course and prognosis. Signet-ring cell adenocarcinoma is a recently described neoplasm whose histology is different from most lung adenocarcinomas and represented a spectrum of malignant potential. Little is known of the behaviour of more malignant subtype. **Key words** : SIGNET-RING CELL ADENOCARCINOMA, LUNG, ENDOBRONCHIAL BIOPSY

Primul caz, pacientul I.T, de 53 ani, din mediu urban, intelectual, fumător, fără antecedente semnificative s-a prezentat în serviciul nostru pentru : dispnee marcată la eforturi mici şi în repaus ; tuse cu expectoraţie muco-purulentă în cantitate mare, inapetenţă, scădere ponderală 10 kg în ultimele 3 luni, asteno-adinamie, subfebrilităţi, transpiraţii profuze ; cu debut afirmativ cu 3 luni anterior internării prin inapetenţă, oboseală, transpiraţii, motive pentru care s-a prezentat la medicul de familie. Biologic s-a constatat sindrom inflamator moderat crescut (VSH=48-70 mm/h), apreciat la momentul respectiv în contextul unei pneumopatii pentru care urmează tratament ambulator, însă starea bolnavului se agravează, apare dispneea, tusea productivă, transpiraţiile profuze. Investigaţiile radiologice (radiografia toracică postero-anterioară (PA) şi computer tomografia toracică - fig. 1) efectuate într-un serviciu de medicină internă pun problema unei fibroze pulmonare extinse bilateral. Urmează tratament antibiotic timp de 2 săptămâni fără ameliorare clinică, fiind trimis în serviciul nostru pentru precizare de diagnostic, cazul fiind apreciat ca fibroză pulmonară, sindrom febril prelungit şi suspiciune de carcinom bronşiolo-alveolar.

Examenul obiectiv la internare a relevat : stare generală alterată, subfebrilitate, tegumente şi mucoase palide, cianoză centrală şi periferică, ţesut celular subcutanat slab reprezentat, adenopatie supraclaviculară stângă, torace cifotic, submatitate la baze, vibraţii vocale diminuate în baza stângă, murmur vezicular (MV) înnăsprit bilateral, raluri crepitante bazal bilateral, AV=120/min, suflu sistolic gr II/III, TA=100/70 mmHg, abdomen excavat, dureros la palpare superficială în epigastru şi hipocondrul drept, hepatomegalie la 4 cm sub rebord. Biologic : sindrom inflamator moderat. Starea clinică a pacientului corelată cu examenul obiectiv, probele biologice alterate, radiografia pulmonară PA şi profil stâng (fig. 2, 3), explorarea cordului (EKG şi ecografie-colecţie pericardică în cantitate medie), ecografia abdominală şi toracică (colecţie pleurală bilateral în cantitate mică) pun problema unei posibile neoplazii pulmonare primitive sau secundare.

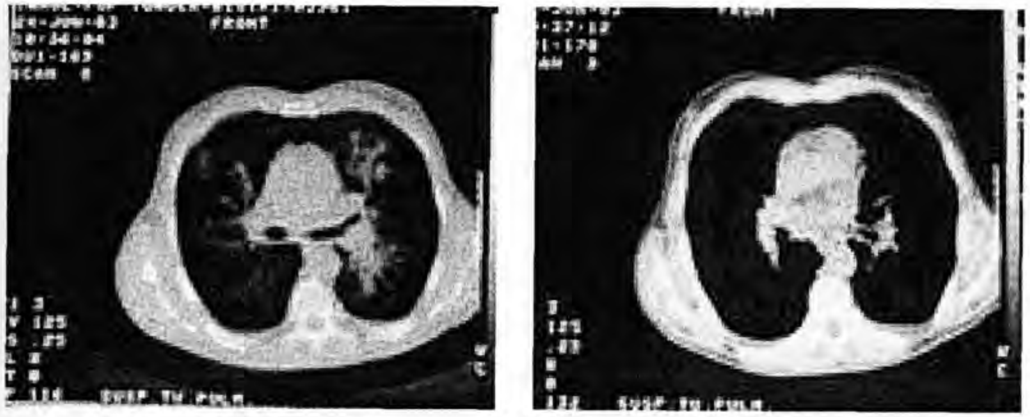


Fig. 1. Computer tomografia toracică evidenţiază fibroză pulmonară extinsă bilateral, adenopatii < 2 cm în FAP, colecţie lichidiană minimă bilateral

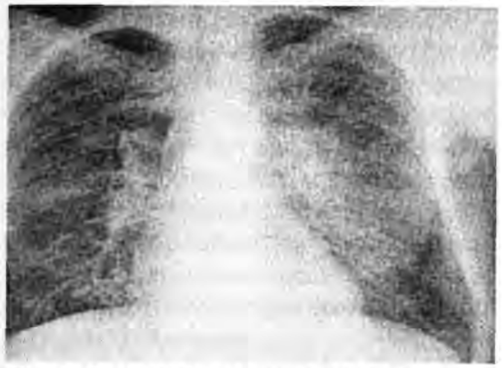


Fig. 2. Radiografie pulmonară PA la internare : sindrom alveolo-interstiţial, hili măriţi bilateral mai accentuat în stânga

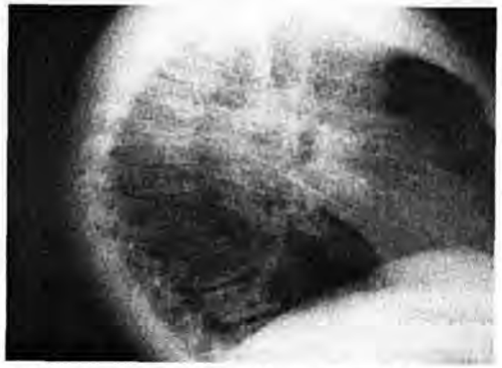


Fig. 3. Radiografie pulmonară profil drept

Explorarea tubului digestiv (tranzit baritat şi endoscopie digestivă superioară) exclude o posibilă origine digestivă a neoplaziei. Probele funcţionale respiratorii relevă : disfuncţie mixtă medie cu obstrucţie severă în periferie, reducerea ventilaţiei maxime cu 40%. Endoscopia bronşică evidenţiază : traheea liberă în 2/3 superioare apoi infiltrată neregulat în 1/3 inferioară anterior şi lateral (granulată), dură la tuşeu instrumental ; pintenele traheal normal ; arborele bronşic drept liber ; bronşia primitivă stângă infiltrată ; stenoza bronşiei culminale în segmentul apico-dorsal, în rest liber. Endoscopia bronşică pune problema unei traheopatii osteocondroplastice sau a unui proces neoplazic. Biopsia bronşică stabileşte diagnosticul de certitudine : carcinom mucinos cu celule în „inel cu pecete".

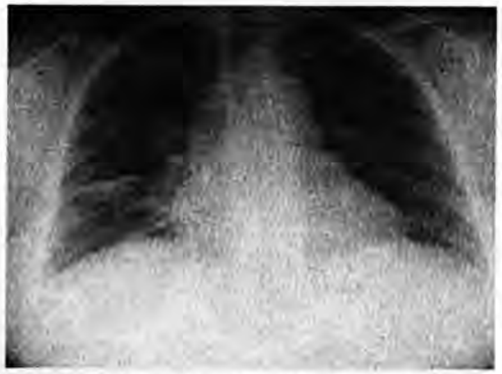


Fig. 4. Radiografie pulmonară PA la internare: opacitate inomogenă LID

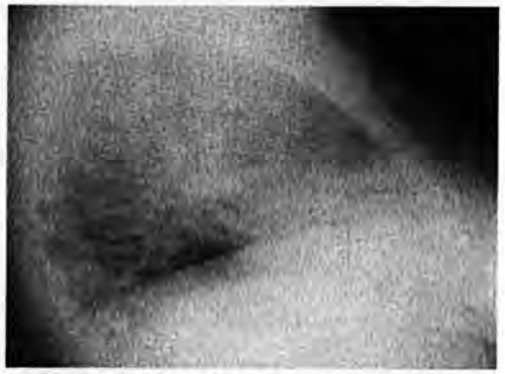


Fig. 5. Radiografie pulmonară profil drept

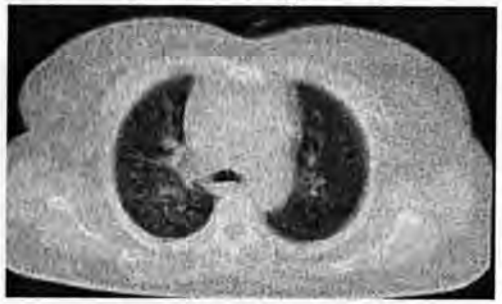


Fig. 6. CT toracică: Masă tisulară incert tumorală de 2x3 cm, centrată la nivelul BLID. Adenopatie paratraheală inferioară dreaptă de 1,5 cm diametru

Scintigrafia pulmonară de perfuzie cu 4 mCi 99mTc-MAA confirmă existenţa unui proces dislocuitor de parenchim pulmonar cu punct de plecare probabil în zona segmentelor inferioare ale lobului superior stâng (LSS) şi extensie în lobii superior şi mijlociu al plămânului drept. S-a stabilit diagnosticul final de: crcinom mucinos cu celule în „inel cu pecete", bronşia culminală segment apico-dorsal, stadiul IIIB (T4 N1Mo); colecţie pleurală bazal bilateral în cantitate mică; adenopatii mediastinale şi supraclaviculară stângă; colecţie pericardică în cantitate medie; tahicardie sinusală; insuficienţă cardiacă congestivă NYHA II/III. Bolnavul a urmat tratament oncologic chimioterapic şi simptomatic cu evoluţie clinică nefavorabilă, decesul survenind la 5 luni de la diagnostic. Examenul necroptic a confirmat tipul histologic rar de adenocarcinom pulmonar.

Cel de-al doilea caz, pacienta A.I., de 40 ani, din mediu urban, fumătoare pasivă, expusă profesional unui mediu toxic cu mercur şi plumb s-a prezentat în serviciul nostru pentru dureri în hemitoracele drept posterior, fatigabilitate, inapetenţă, scădere ponderală 12 kg în ultimele 3 luni, tuse seacă apoi cu expectoraţie mucoasă cu striuri sanguine, simptomatologie debutată insidios cu 6 luni anterior internării. S-a internat cu suspiciunea clinică de tuberculoză pulmonară, infirmată de examenul bacteriologic negativ pentru BK. Examenul obiectiv a evidenţiat: pacientă supraponderală, facies depresiv, MV diminuat hemitorace drept, raluri bronşice diseminate bilateral, AV=70/min, TA=130/80 mmHg, ficat la 2 cm sub rebord, sensibil. Biologic a prezentat sindrom inflamator uşor crescut, precum şi sindrom disimunitar. Simptomatologia clinică trenantă, corelată cu datele biologice şi radiografia pulmonară PA şi profil drept (fig. 4, 5) sugerează o etiologie neoplazică. Endoscopia bronşică confirmă suspiciunea clinică, relevând compresiune extrinsecă pe bronşia primitivă dreaptă şi intermediară medial, stenoză bronşia lobară medie prin compresiune extrinsecă, pintenele lărgit la emergenţă, compresiune extrinsecă la emergenţa bronşiei lobului inferior drept (LID) medial cu infiltraţie de mucoasă - proces proliferativ. Biopsia bronşică stabileşte diagnosticul de carcinom mucinos cu celule „în inel cu pecete".

Computer tomografia toracico-abdominală confirmă prezenţa unei mase tisulare incert tumorală de 2x3 cm, centrată la nivelul bronşiei lobului inferior drept (BLID) şi a unei adenopatii paratraheale inferioare drepte de 1,5 cm diametru (fig. 6), fără leziuni focale hepatice şi nici modificări ale glandelor suprarenale.

Explorarea ecografică, angioscintigrafică şi tomografie SPECT hepatică evidenţiază la nivelul lobului drept, în segmentul IV, în vecinătatea colecistului, o leziune rotundă de 2,8 cm izoecogenă cu parenchimul hepatic, înconjurată de halou hipoecogen, relativ bine delimitată, cu semnificaţie de determinare secundară hepatică. Scintigrafia osoasă nu evidenţiază determinări secundare osoase. S-a stabilit diagnosticul final de: carcinom mucinos cu celule în „inel cu pecete", bronşia LID, st. IV; metastază hepatică unică; adenopatie paratraheală inferioară. S-a instituit tratament oncologic chimioterapic cu evoluţie clinică nefavorabilă. După aproximativ 4 luni pacienta a decedat.

DISCUŢII

Cele două cazuri prezentate au în comun tipul histologic rar de adenocarcinom pulmonar: carcinom mucinos cu celule „în inel cu pecete", inclus în clasificarea actuală OMS în variante de adenocarcinom (1,2). Un studiu pe 5 cazuri de adenocarcinoame mucinoase cu celule „în inel cu pecete" primare pulmonare (3) a apreciat implicaţiile lor clinice, patologice şi prognostice, făcând comparaţie cu adenocarcinoamele cu celule în „inel cu pecete" cu localizări extrapulmonare. Ambele sexe au fost aproximativ egal reprezentate (3 bărbaţi şi 2 femei). Histologic 3 cazuri au fost adenocarcinoame, iar 2 cazuri carcinoame bronşioloalveoare. Procentul celulelor în „inel cu pecete" a variat între 10-15% cu o medie de 22%. Decesul a survenit după 9 luni în 3 din cele 5 cazuri, deşi au fost supuse unui tratament chirurgical, chimio şi radioterapic. Histologia de rutină nu a arătat o diferenţă semnificativă între celulele în „inel cu pecete" ale niciunei tumori, cu toate că, prin histochimie specială, tumorile cu originea în plămân au avut o reacţie mai intensă la coloraţia albastru alcian decât tumorile cu originea la nivelul nasului, sânului şi vezicii urinare. Cu toate că este rar, adenocarcinomul mucinos al plămânului cu celule în „inel cu pecete" poate exista ca tumoră primară (3). Frecvent pentru localizările digestive ale neoplaziei, mai ales gastrice şi mai puţin la nivelul colonului (4), acest tip histologic poate fi găsit şi la nivelul tractului urogenital: vezică urinară, testicul, prostată, sân (5,6,7,8,9) şi foarte rar la nivel cutanat (10). Ambele cazuri au fost depăşite chirurgical în momentul stabilirii diagnosticului în serviciul de pneumologie, după un interval lung, între 3-6 luni, de la debutul simptomatologiei clinice. Ambii pacienţi au fost supuşi fumului de tutun, bărbatul fiind fumător, iar femeia fumătoare pasivă, la aceasta adăugându-se expunerea profesională la mercur şi plumb. Am întâlnit acest tip histologic rar de adenocarcinom pulmonar la ambele sexe, similar cu datele din literatură (3), însă cu localizări diferite: lobul superior stâng la primul pacient şi lobul inferior drept la cea de-a doua pacientă. Intervalul lung de timp până la stabilirea diagnosticului de certitudine într-un serviciu de pneumologie, corelat cu tipul histologic mai puţin obişnuit de adenocarcinom pulmonar, a conferit un prognostic rezervat ambelor cazuri, pacienta prezentându-se în stadiul IV (metastază hepatică unică) încă de la internare, iar pacientul având evoluţie nefavorabilă sub terapie oncologică, decesul suvenind la 5 luni de la stabilirea diagnosticului.

BIBLIOGRAFIE

1. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The New World Health Organization classification of lung tumors. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 1059-1068.
2. *** *PathologyOnlines.com*. Lung Tumors, 2004
3. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells : a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Hum Pathol* 1989 ; 20 (11) : 1097-1102.
4. Goldstein NS, Long A, Kuan SF, Hart J. Colon signet-ring cell adenocarcinoma : imunohistochemical characterization and comparison with gastric and typical colon adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000 ; 8 (3) : 183-188.
5. *** *WebPathology.com*. Dharam MR. A Visual Survey of Urologic Pathology, Signet-Ring Cell Adenocarcinoma of Urinary Bladder, 2004.
6. Shashank K, Coup A, Kershaw JB, Buchholz N. Metastatic appendiceal adenocarcinoma presenting late as epididymo-orchitis : a case report and review of literature. *BMC Urol* 2004 ; 4 (1) : 249-257.
7. Kazutashi F, Hideki S, Takayasu G, Satoshi Y, Yasushiro I. Primary signet-ring cell carcinoma of the prostate : Report and review of 42 cases. *Int J Urol* 2004 ; 11 (3) : 178-185.
8. Lawton C, Grignon D, Newhouse JH, Schellhammer PF, Kuban D. Prostatic Carcinoma, Oncodiagnosis Panel. *Radiographics* 1999 ; 19 : 185-203.
9. Pambuccian SE, Bachowski GJ, Twiggs LB. Signet-ring cell lobular carcinoma of the breast presenting in a cervicovaginal smear. A case report. *Acta Cytol* 2004 ; 44 : 824-830.
10. Kunoy Y, Numata T, Kauzaki T. Adenocarcinoma with signet-ring cells of the axilla showing apocrine features : a case report. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 (1) : 37-41.

NOUTĂŢI

VACCINAREA PREVENŢIONALĂ - UNA DINTRE STRATEGIILE PROMIŢĂTOARE ÎMPOTRIVA INFECŢIILOR CU VIRUSUL *PAPILLOMA* UMAN

Datorită persistenţei virusului papilloma uman (HPV) în ţesuturile sănătoase, noi strategii antivirale trebuie încercate : interferonul, imiquimodul, cidofovirul (acestea trei, deşi probate în practica medicală nu sunt recomandate din cauza eficienţei scăzute, ratei crescute de recurenţă şi efectelor secundare), indol-3-carbinolul, 5-fluorouracilul, podophilinul, micronutrienţii, macromoleculele ce ţintesc transcripţia HPV, vaccinarea prevenţională şi vaccinarea terapeutică. Vaccinarea profilactică anti-virală a fost unul dintre cele mai mari succese ale medicinii, care a condus la eradicarea sau la reducerea incidenţei unor maladii severe ca variola, poliomielita, rujeola. Şi lupta împotriva infecţiilor cu HPV poate avea o soluţie similară. Un studiu clinic recent (aflat în faza II) asupra vaccinării cu particule *virus-like* aparţinând HPV-16 pentru inducerea unui răspuns de tip IgG anti-proteină L_1 a înregistrat un important succes. Vaccinul a asigurat protecţia tuturor femeilor imunizate pe o perioadă de testare de 17,4 luni, iar infecţia cu HPV a survenit la 3,8% dintre femeile care au primit placebo. Durata protecţiei postvaccinare este necunoscută încă, dar cercetarea prioritară se axează pe identificarea vârstei optime pentru vaccinare. Posibila necesitate a repetării vaccinării în tot cursul vieţii poate face însă, chiar o vaccinare de succes, dificil de acceptat de către populaţie. Pe termen lung vaccinarea prevenţională şi terapeutică, o mai bună cunoaştere a nutrienţilor anti-HPV şi detecţia moleculelor antivirale mici, vor oferi importante oportunităţi pentru diminuarea infecţiilor subclinice şi extinderea arsenalului farmaceutic pentru prevenirea cancerului asociat infecţiilor persistente cu HPV (Bernard HU. Established and potential strategies against papillomavirus infections. *J Antimicrobial Chemother* 2004 ; 53 (2) : 137-139).

Mioara Matei

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

CAZURI CLINICE

IMPORTANŢA ASPECTULUI MORFOLOGIC ŞI IMUNOHISTOCHIMIC ÎN DIAGNOSTICUL SARCOMULUI ENDOMETRIAL NEDIFERENŢIAT

Simona Stolnicu[1], Doiniţa Rădulescu[2], Simona Mocan[1], A. Pantazescu[3], M. Coroş[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş
Facultatea de Medicină
1 Departamentul de Morfopatologie
4 Clinica I Chirurgie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Departamentul de Morfopatologie
3 Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi

THE IMPORTANCE OF THE MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PATTERN IN THE DIAGNOSIS OF THE UNDIFFERENTIATED ENDOMETRIAL SARCOMA (Abstract) : We present the case of an 56 years old woman presenting an uterine tumor associated with pain and vaginal bleeding. The slides from the tumor were studied with monoclonal antibodies to Vimentin, CD 10, KL 1, Actin, Desmin, CD 34, S 100 protein, Ki 67, PCNA. The tumor cells were Vimentin and CD 10 diffuse positive, focal Actin positive, Desmin, KL 1, CD 34 and S 100 protein- negative. 85 % of the tumor cells were PCNA positive and 25 % were Ki 67 positive. We conclude that undifferentiated endometrial sarcoma may express specific markers but also muscle-related antigens. These findings reflect a common relationship of the endometrial stromal cells to the myometrium. Knowledge of these immunoreactivity patterns is essential when evaluating poorly differentiated uterine endometrial sarcoma because of the morphological pattern simulating muscle utterine tumors. **Key words** : UNDIFFERENTIATED ENDOMETRIAL SARCOMA, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, SMOOTH MUSCLE

Sarcomul endometrial nediferenţiat reprezintă o tumoră uterină rară, cu prognostic rezervat. Morfologic se caracterizează printr-o proliferare de celule tumorale cu pleomorfism nuclear marcat, care nu se aseamănă întotdeauna cu celulele stromale endometriale. De aceea, clasificarea OMS 2003 nu o mai recunoaşte ca sarcom stromal endometrial cu grad înalt de malignitate, iar numărul de mitoze nu mai reprezintă un criteriu de diagnostic (1,2). Datorită pleomorfismului nuclear marcat, tumora poate fi confundată microscopic, pe lângă tumorile stromale endometriale, şi cu diferite alte sarcoame uterine şi mai ales cu leiomiosarcomul. În plus, sarcomul endometrial nediferenţiat are un profil imunohistochimic particular. Pe lângă markeri caracteristici, tumora exprimă pozitivitate de obicei focală şi pentru markeri musculari, datorită originii mulleriene comune a celor două tipuri de ţesuturi. Acest fapt creează uneori dificultăţi de diagnostic diferenţial, motiv pentru care tumora trebuie amănunţit investigată din punct de vedere imunohistochimic şi diagnosticul histopatologic trebuie evaluat în contextul aspectului clinic şi morfologic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezentăm cazul unei paciente de 56 ani internată la Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi pentru o tumoră uterină asociată cu durere pelvină şi sângerare vaginală. Se efectuează histerectomie totală cu anexectomie bilaterală. Piesa operatorie se fixează în formol şi se prelevează după o metodă standard (3). Fragmentele obţinute se includ în parafină, se secţionează iar secţiunile se colorează cu H-E, H-PAS, PAS-Alcian, van Gieson. Pentru precizarea diagnosticului şi excluderea altor tipuri de leziuni, examinările imunohistochimice s-au efectuat cu următorii anticorpi : Vimentină, CD 10, Actină, Desmină, CD 34, KL1, proteina S-100, Ki 67, PCNA.

REZULTATE

La examenul macroscopic colul are dimensiuni de 25/25/30 mm cu fantă de 20 mm şi exocolul neted, corpul uterin cu greutate de 4 kilograme, dimensiuni de 250/250/200 mm prezintă pe secţiune o formaţiune tumorală localizată în grosimea miometrului, de 180/150 mm, de consistenţă moale, culoare alb-cenuşie şi pe secţiune cu mici cavităţi chistice şi cu focare de hemoragie şi necroză. Tumora îngroaşă şi infiltrează miometrul sub formă de prelungiri digitiforme, dar şi de noduli cu dimensiuni de 5-10 mm (fig. 1). Cavitatea uterină este aplatizată, dar nu este ocupată de către formaţiunea tumorală. Ovarul stâng are dimensiuni de 20/20 mm, trompa stângă de 60/5 mm, ovarul drept de 25/20 mm, trompa dreaptă de 50/7 mm. Anexele nu modificări patologice macroscopice.

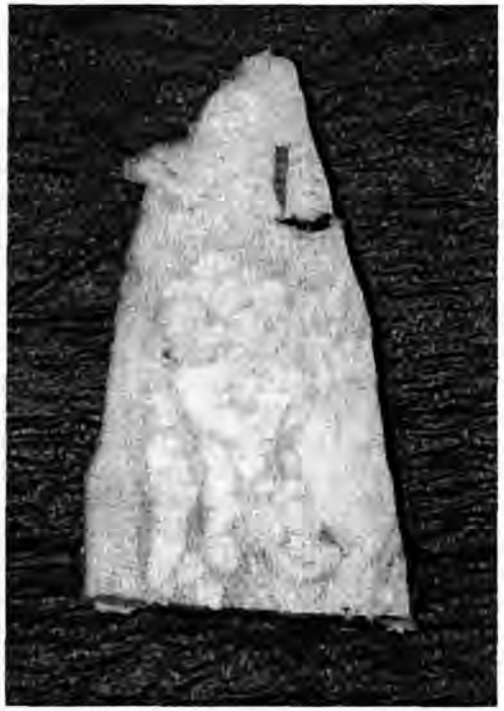


Fig. 1. Aspectul macroscopic al tumorii

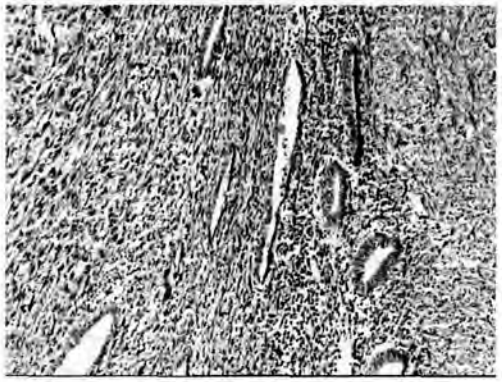


Fig. 2. Proliferarea tumorală se dezvoltă de la nivelul stromei endometriale

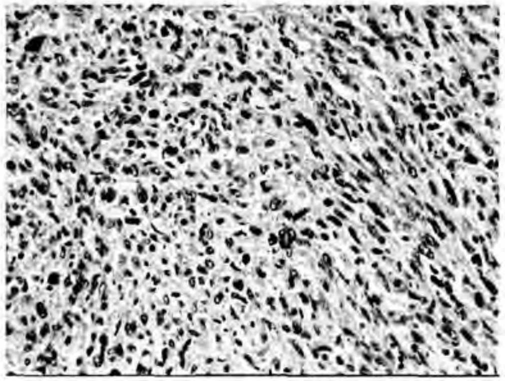


Fig. 3. Aspectul microscopic al tumorii, H-E

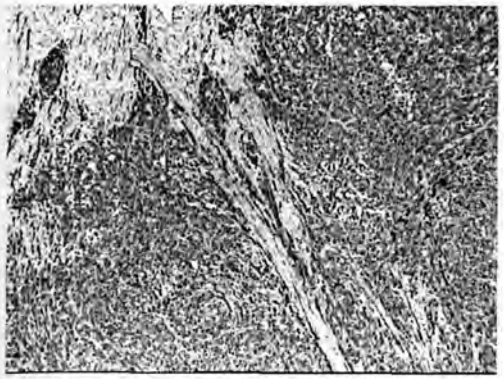


Fig. 4. Celulele tumorale sunt pozitive difuz la CD 10

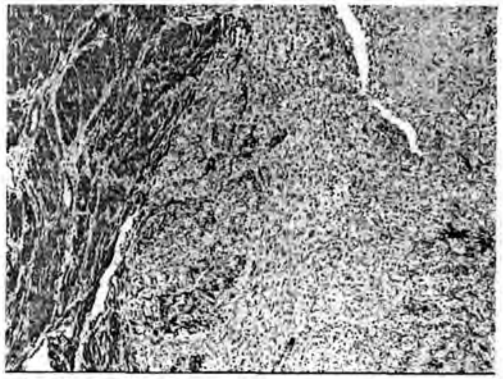


Fig. 5. Celulele tumorale sunt doar focal pozitiv la Actină

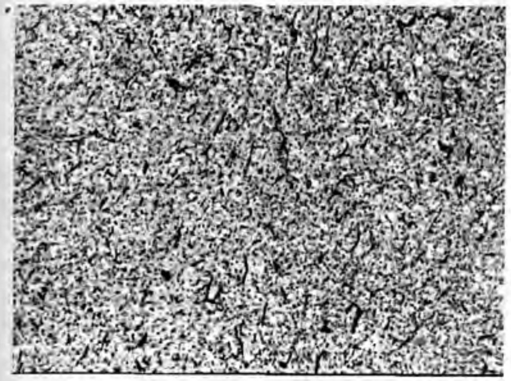


Fig. 6. CD 34 este pozitiv doar peretele vaselor tumorale

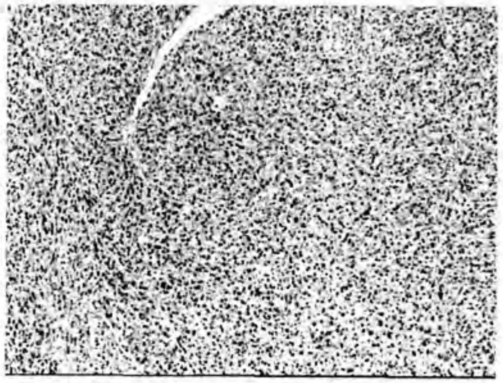


Fig. 7. PCNA este pozitiv în 80 % din celulele tumorale

Microscopic colul şi cele două anexe nu prezintă modificări patologice. Mucoasa endometrială este atrofică. Formaţiunea tumorală se dezvoltă de la nivelul mucoasei uterine şi infiltrează miometrul adiacent (fig. 2). Ea este constituită dintr-o proliferare difuză de celule tumorale rotunde, ovalare sau alungite, cu nuclei mari, veziculoşi, cu cromatină grunjoasă şi nucleoli evidenţi (fig. 3). Citoplasma acestor celule este eozinofilă sau amfofilă, limitele celulare sunt indistincte. Figurile mitotice sunt numeroase, peste 20-25 mitoze/10 câmpuri microscopice de x40. Tumora infiltrează la periferie miometrul adiacent, în mod distructiv. În cadrul tumorii apar arii de hemoragie şi necroză, emboli vasculari tumorali. Aspectul morfologic al proliferării tumorale sugerează atât un sarcom endometrial nediferenţiat cât şi un leiomiosarcom, pentru care s-au efectuat examinări imunohistochimice suplimentare. Imunohistochimic, celulele tumorale sunt difuz pozitive la CD 10, Vimentină, focal la Actină şi negative la Desmină, CD 34, KL1 (care este pozitiv în epiteliul de suprafaţă şi epiteliul glandular endometrial) şi proteina S-100 (fig. 4, 5, 6). Aproximativ 80 % din celulele tumorale exprimă PCNA şi 25 % exprimă Ki 67 (fig. 7). Diagnosticul histopatologic final a fost de sarcom endometrial nediferenţiat.

DISCUŢII

În clasificările anterioare această tumoră era denumită sarcom endometrial stromal cu grad înalt de malignitate. Studiile recente au demonstrat faptul că sarcomul endometrial nediferenţiat nu prezintă microscopic diferenţiere caracteristică şi nu se aseamănă întotdeauna cu stroma endometrială. De aceea, clasificarea OMS 2003 modifică denumirea tumorii din sarcom endometrial stromal cu grad înalt de malignitate în sarcom endometrial nediferenţiat (1). Este încă neclar şi disputat dacă sarcomul endometrial stromal cu grad jos şi sarcomul endometrial nediferenţiat reprezintă grade diferite ale aceleiaşi tumori sau două tumori total diferite. Faptul că în cadrul aceleiaşi tumori apar arii cu grad jos şi arii cu grad înalt de malignitate sugerează că, cel puţin în unele cazuri, sarcomul endometrial cu grad jos de malignitate se poate transforma într-un sarcom cu grad înalt de malignitate (4). De aceea, unele tratate preferă în continuare denumirea de sarcom endometrial stromal cu grad înalt (5,6,7,8). Alţi autori sugerează faptul că tumora poate proveni prin transformarea total sarcomatoasă a unui carcinosarcom, datorită faptului că în multe astfel de tumori, la o examinare atentă, au fost puse în evidenţă mici focare de carcinom (9).

Tumora apare mai frecvent în postmenopauză.

Clinic, se asociază cu creşterea în dimensiuni a uterului, sângerare anormală şi durere pelvină. Macroscopic, tumora are aspect polipoid, consistenţă moale, culoare galben-cenuşie şi pe secţiune prezintă frecvent focare de hemoragie şi necroză.

Microscopic, sarcomul endometrial nediferenţiat este constituit din celule tumorale cu atipie mai exprimată decât în sarcomul stromal cu grad jos, de formă alungită sau poligonală. Nucleii celulelor tumorale sunt mai mari, veziculoşi, cu cromatină grunjoasă şi nucleoli evidenţi. Citoplasma acestor celule este eozinofilă sau amfofilă, limitele celulare sunt indistincte. Figurile mitotice sunt numeroase, peste 10-20 mitoze/10 câmpuri microscopice de x40. Tumora infiltrează la periferie miometrul adiacent, în mod distructiv. În cadrul tumorii, apar arii de hemoragie şi necroză, emboli vasculari tumorali. Vasele tumorale sunt distribuite mai neregulat decât în sarcomul endometrial stromal cu grad jos, la fel şi reţeaua de reticulină.

În cazurile în care stabilirea diagnosticului este dificilă, patologul trebuie să recurgă la studii de citometrie în flux, imunohistochimie şi determinarea receptorilor hormonali. Imunohistochimic, celulele tumorale sunt pozitive la Vimentină şi CD 10, uneori la Actină şi rareori la Desmină, dar sunt negative la receptori estrogenici şi progesteronici. Rareori celulele tumorale pot fi pozitive şi la Citokeratină (13).

Diagnosticul diferenţial se face cu sarcomul endometrial stromal cu grad jos de malignitate, cu nodulul endometrial stromal, cu carcinosarcomul, cu alte sarcoame uterine şi mai ales cu leiomiosarcomul, limfomul malign sau cu tumori epiteliale slab diferenţiate.

Sarcomul endometrial stromal cu grad jos de malignitate reprezintă o tumoră malignă cu tendinţă de recidivă locală şi mai rar de metastaze la distanţă. Cel mai important criteriu de diferenţiere este considerat în prezent aspectul microscopic. Microscopic se observă o proliferare densă de celule tumorale, asemănătoare cu cele din stroma endometrială în faza de proliferare ; celulele tumorale au nuclei rotunzi sau ovali, cu cromatină fin dispersată şi nucleoli mici, citoplasma celulelor este amfofilă, iar celulele au un aspect monoton, cu variaţii minime de la o celulă la alta, cu limite imprecis delimitate şi cu puţine figuri mitotice (Norris şi Taylor au propus ca sarcomul stromal endometrial cu grad jos de malignitate să se diferenţieze de cel cu grad înalt - în prezent cel nediferenţiat - pe baza numărului de mitoze dar acest criteriu nu mai este în prezent acceptat de către OMS) ; tumora conţine arteriole, venule şi capilare, uniform distribuite ; impregnaţia argentică evidenţiază o reţea de reticulină, care înconjură fiecare celulă în parte sau grupuri de celule (1,2). Tumora infiltrează miometrul adiacent, sub formă de prelungiri digitiforme. Celulele tumorale sunt pozitive la Vimentină şi CD 10, uneori la Desmină şi Actină.

Nodulul endometrial stromal reprezintă o tumoră benignă care se caracterizează printr-o proliferare de celule tumorale care se aseamănă cu celulele stromale endometriale din faza de proliferare, rotunde, uniforme, uneori de aspect fuziform, cu nuclei mici, hipercromi, rotunzi sau ovalari, cu citoplasmă redusă şi limite indistincte, cu atipie minimă şi rare figuri mitotice ; celulele tumorale se dispun difuz, în cordoane, trabecule sau structuri glandulare. Coloraţia pentru reticulină demonstrează prezenţa fibrelor de reticulină care înconjură fiecare celulă în parte. Tumora se asociază cu prezenţa arteriolelor. Din punct de vedere imunohistochimic, celulele tumorale sunt Vimentină- şi CD 10 pozitive, pozitivitatea fiind slabă la Actină ; celulele tumorale sunt Desmină-negative.

Carcinosarcomul este constituit microscopic dintr-o componentă epitelială malignă, de tipul unui adenocarcinom endometrioid sau alt tip de carcinom endometrial alături de o componentă mezenchimală malignă de tipul unui sarcom stromal, fibrosarcom, leiomiosarcom, rabdomiosarcom. Imunohistochimic componenta epitelială este pozitivă la Citokeratină, EMA şi într-o treime din cazuri la Vimentină, în timp ce componenta mezenchimală este pozitivă la Vimentină, uneori la Citokeratină şi EMA.

Leiomiosarcomul este constituit microscopic dintr-o proliferare de fibre musculare netede de aspect fuziform, dispuse în fascicule. Nucleii sunt fuziformi, cu capetele rotunjite, hipercromi, pleomorfi, prezintă cromatină grunjoasă şi nucleoli proeminenţi. În cazul leiomiosarcomului, există un număr mare de figuri mitotice anormale (de obicei sunt peste 15 mitoze/10 câmpuri microscopice de x40). Diagnosticul diferenţial se face şi pe baza examinărilor imunohistochimice, în sensul că celulele tumorale din leiomiosarcom sunt pozitive la Vimentină, Actină, Desmină, Caldesmon dar sunt negative la CD 10. Negativitatea sarcomului endometrial nediferenţiat la Desmină apare în cele mai multe cazuri precum şi la Caldesmon şi reprezintă un element care ajută la diferenţierea de un leiomiosarcom (12).

Diagnosticul diferenţial cu limfomul malign se face în special pe baza examinărilor imunohistochimice, limfomul malign fiind LCA-pozitiv şi CD 10 negativ.

Diagnosticul diferenţial cu diferite tumori epiteliale slab diferenţiate se face de asemenea pe baza examinărilor imunohistochimice. De reţinut însă faptul că unele studii au confirmat pozitivitatea sarcomului endometrial nediferenţiat şi la Citokeratină (pozitivă şi în miometrul normal, leiomiosarcom, miocard şi tractul digestiv fetal) explicând acest lucru prin originea mulleriană comună (13).

Sarcomul endometrial nediferenţiat are o evoluţie rapidă, recurenţele apar în primii doi ani după tratamentul iniţial, iar tratamentul hormonal este ineficient. Se recomandă iradiere postoperatorie şi chimioterapie adjuvantă, deşi eficienţa acesteia din urmă nu este pe deplin stabilită.

CONCLUZII

Sarcomul endometrial nediferenţiat este o tumoră rară, cu evoluţie agresivă, care ridică o serie de probleme legate mai ales de diagnosticul diferenţial şi profilul imunohistochimic. Datorită celulelor stromale endometriale care au origine mezodermică (din ductul mullerian) şi au capacitatea de a se diferenţia spre celule de tip muscular sau epitelial, sarcomul endometrial nediferenţiat exprimă pe lângă markeri mezenchimali şi specifici şi markeri epiteliali sau musculari. De aceea, cazurile dificile de diagnostic diferenţial trebuie întotdeauna interpretate în contextul morfologic şi clinic, deoarece profilul imunohistochimic al acestei tumori este particular.

BIBLIOGRAFIE

1. Tavassoli FA, DeVilee P. *Tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press, 2003.
2. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966; 19: 755-766.
3. Stolnicu S, Rădulescu D, Mocan S, Puşcaşiu L. *Patologia colului şi a corpului uterin*. Iaşi: Ed. Polirom, 2003.
4. Fanburg-Smith JC, Miettinen M. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: a clinicopathologic study of 158 cases and further exploration of the myoid phenotype. *Hum Pathol* 1999; 30: 1336-1343.
5. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ et al. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 60-65.
6. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK et al. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 415-438.
7. Kurman RJ. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
8. Kurman RJ. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
9. Evans HL. Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 1982; 50: 2170-2182.
10. Clement PB. Pathology of the uterine corpus. *Hum Pathol* 1991; 8: 776-791.
11. Farhood AI, Abrams J. Immunohistochemistry of endometrial stromal sarcoma. *Hum Pathol* 1991; 3: 224-230.
12. Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry*. London: Churchill Livingstone, 2002.
13. Farhood AI, Abrams J. Immunohistochemistry of endometrial stromal sarcoma *Hum Pathol* 1991; 3: 224-320.

NOUTĂŢI

ASISTENTA STOMATOLOGICĂ A PACIENTULUI CU NEVOI SPECIALE O NOUĂ SPECIALITATE?

Pacientul copil cu nevoi speciale reprezintă un subiect de actualitate. Acest studiu a fost realizat în scopul de a estima atitudinea specialiştilor practicieni în stomatologia pediatrică din Regatul Unit al Marii Britanii privind crearea unei noi specialităţi în Stomatologie, respectiv S.C.D. - Special Care Dentistry. În acest sens, s-au adresat chestionare poştale unui număr de 211 medici dentişti pediatri - rezidenţi şi practicieni în UK. Au fost returnate 167 de chestionare (79,2%) eligibile. 160 specialişti (95,8%) şi-au exprimat o opinie favorabilă creării unei noi specialităţi care să vizeze pacientul cu nevoi speciale, 143 (85,6%) au susţinut această propunere iar 149 au fost disponibili să indice atribuţiile specialităţii propuse din punctul lor de vedere. Astfel, 55,1% consideră că această problematică ar trebui să se delimiteze doar pentru adulţii cu nevoi specifice, în timp ce 57 răspunsuri consideră că această specialitate ar trebui să existe pentru toate vârstele. În concluzie, în rândul specialiştilor în stomatologie pediatrică se regăseşte o reală susţinere pentru crearea unei noi specialităţi pentru asistenţa stomatologică a pacientului cu nevoi speciale (Hunter B, Hunter ML, Thompson SA, McLaughlins WS. Special Care Dentistry: attitudes of specialists in Paediatric Dentistry practising in the U.K. to the creation of a new speciality. *Int J Paed Dent* 2004; 14 (4): 246-450).

A.A. Maxim

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

CARCINOM SCUAMOCELULAR ANAL SINCRON CU ADENOCARCINOM DE RECT
PREZENTARE DE CAZ

M. Danciu[1], D. Ferariu[2], S. Teleman[1], Maria-Sultana Mihailovici[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Morfopatologie
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Serviciul de Anatomie-Patologică şi Prosectură

ANAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA SINCRONOUS WITH RECTAL ADENOCARCINOMA (Abstract): Most often colorectal carcinoma occurs singly; synchronous multiple carcinomas usually develop at widely disparate sites. We report the case of a 75 year-old male, accusing rectal bleeding, disturbances in bowel transit and weight loss. The rectoscopic examination revealed a fungating, bleeding tumor located 5 cm from anal verge. Pathological diagnostic of the endobiopsy was ulcerated moderate differentiated adenocarcinoma. Patient underwent surgical amputation of the rectum with lymphadenectomy. Microscopically examination of the surgical specimens confirmed the presence of the adenocarcinoma adjacent to a squamous cell carcinoma, moderate differentiated, with reduced keratinization, infiltrative. Also, 2 from the 7 lymph nodes presented squamous cell carcinoma metastases. The most important differential diagnostic is a rectal adenosquamous carcinoma. Prognostic depends on stage of the disease, generally being worse than of the corresponding adenocarcinoma, and can be improved by radio- and chemotherapy. **Key words**: COLO-RECTAL ADENOCARCINOMA, SQUAMOUS CELL CARCINOMA, ADENOSQUAMOUS CARCINOMA

Peste 98% dintre tumorile maligne colorectale sunt reprezentate de adenocarcinoame, aproape întotdeauna fiind leziuni unice. Extrem de rar, se pot dezvolta simultan două sau mai multe carcinoame (tumori sincrone), de regulă localizate la distanţă unul de altul şi afectând pacienţi cu polipoză adenomatoasă familială. La nivelul canalului anal, cea mai frecventă tumoră malignă este carcinomul scuamocelular. Sincronismul unui adenocarcinom de rect cu un carcinom scuamocelular anal este extrem de rar, şi ridică probleme de diagnostic diferenţial (1,2,3,4).

Prezentăm cazul unui pacient de 75 de ani, fără antecedente tumorale personale şi heredo-colaterale, care s-a adresat medicului acuzând rectoragii, dureri în regiunea perineală, tulburări de tranzit intestinal (constipaţie alternând cu diaree) şi scădere în greutate.

Examenul rectoscopic decelează, la 5 cm de marginea anală, o tumoră vegetantă, de 3,5 cm diametru, cu suprafaţa neregulată, ulcerată, sângerând uşor la atingere, cu baza de implantare dură şi largă, infiltrând peretele posterior al rectului inferior. S-a prelevat biopsie, iar examenul microscopic a evidenţiat prezenţa unui adenocarcinom moderat diferenţiat, ulcerat. Pacientul este dirijat către serviciul de chirurgie unde se practică amputaţie de rect cu anus iliac, şi limfadenectomie.

La examenul macroscopic al piesei de

rezecţie chirurgicală se descrie o formaţiune tumorală de 4/3/2,5 cm, cu aspect similar celui descris de endoscopist. În plus, tumora era de culoare alb-cenuşie pe secţiune, aparent infiltrând în lateral peretele rectului şi canalului anal, dar şi în profunzime până în ţesutul adipos perirectal. S-au prelevat blocuri multiple din tumoră şi 7 ganglioni limfatici. Fragmentele au fost prelucrate prin tehnica uzuală: fixare în formol neutru 10%, includere la parafină, secţionare la 5-6 microni şi colorare cu hematoxilină-eozină şi van Gieson.

La examenul microscopic s-a confirmat prezenţa adenocarcinomului diagnosticat pe endobiopsie, dar s-a evidenţiat şi prezenţa unui carcinom scuamocelular. Adenocarcinomul era moderat diferenţiat, ulcerat (fig. 1), infiltrativ în toată grosimea peretelui cu penetrare în ţesutul adipos perirectal (fig. 2), fibroză şi infiltrat inflamator predominant mononuclear peritumoral. Carcinomul scuamocelular dezvoltat adiacent era moderat diferenţiat (fig. 3 şi 4), cu keratinizare redusă, ulcerat, infiltrativ. S-au mai constatat arii de necroză şi embolii tumorale în vasele limfatice. Doi dintre cei 7 ganglioni limfatici prelevaţi prezentau întinse metastaze de carcinom scuamocelular (fig. 5). Marginile de rezecţie chirurgicală erau în limite de siguranţă, fără invazie tumorală.

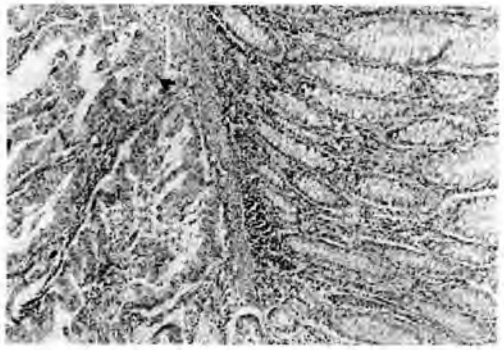


Fig. 1. Adenocarcinom moderat diferenţiat, infiltrativ în submucoasă. (HE, ob. 10x)

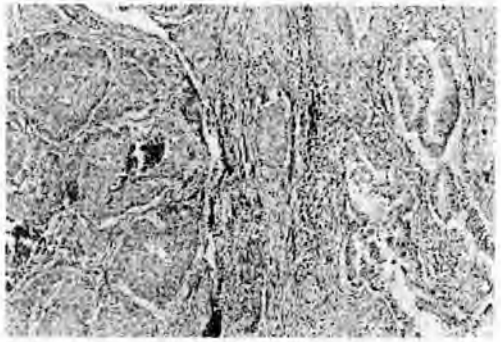


Fig. 2. Zona de „coliziune" între adenocarcinom şi carcinomul scuamocelular. (HE, ob. 10x)

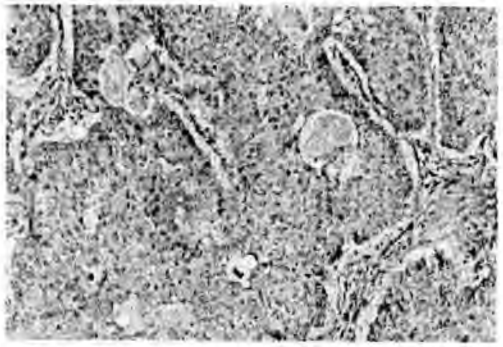


Fig. 3. Detaliu din zona de carcinom scuamocelular, cu keratinizare redusă. (HE, ob. 20x)

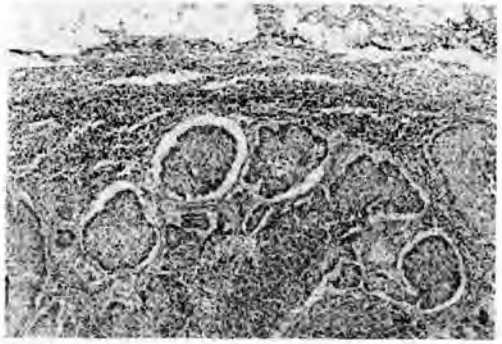


Fig. 5. Metastază ganglionară de carcinom scuamocelular cu arii de necroză. (HE, ob. 10x)

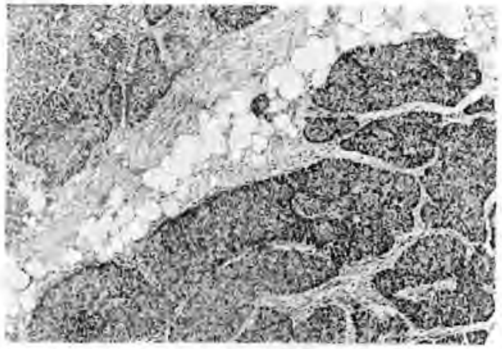


Fig. 4. Carcinom scuamocelular, invaziv până în ţesutul adipos. (HE, ob. 10x)

Cazul suscită interes mai ales prin raritatea „coliziunii" celor două tipuri tumorale. Problemele de diagnostic constau în diagnosticul diferenţial cu un carcinom adenoscuamos de rect. Acesta a fost exclus deoarece tablourile histologice ale celor două carcinoame erau total separate, fără intricare, zonele de adenocarcinom nu conţineau aspecte scuamoase, iar ariile de carcinom scuamocelular erau lipsite de formaţiuni tubulare, în schimb prezentau globi cornoşi. Un alt argument de ordin statistic ar fi că incidenţa carcinomului scuamocelular la nivelul canalului anal este de 74% (1,2,3, 4,5), în timp ce a carcinomului scuamocelular sau a celui adenoscuamos în rect/colon este sub 0,1% (1,3). Prognosticul este determinat, în principal, de stadiul tumorii la momentul diagnosticului (5,6). Frecvent, aceste tumori sunt diagnosticate în stadiul III sau IV. Datele din literatură propun o abordare terapeutică mai agresivă (radio- şi chimioterapie) post intervenţie chirurgicală, pentru îmbunătăţirea prognosticului (6,7,8).

BIBLIOGRAFIE

1. Pascal RP, Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE. Neoplasia diseases of the small and large intestine. In: Silverberg S editor. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*. 3rd ed. New York: Churchill-Livingston, 1997, 1801-1967.
2. Jass JR. Tumors of the small and large intestines (including the anal region). In: Fletcher CDM editor. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. New York: Churchill-Livingston, 1996, 243-275.
3. Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL editors. *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 755-831.
4. Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B et al. Tumors of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000, 103-145.
5. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer* 1999; 85 (8): 1686-1693.
6. Cagir B, Nagy MW, Topham A, Rakinic J, Fry RD. Adenosquamous carcinoma of the colon, rectum, and anus: epidemiology, distribution, and survival characteristics. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 (2): 258-263.
7. Verma S, Balachandra B, Butts C, Koski S, Jewell L, Au H-J. Squamous and adenosquamous carcinoma of the colon and rectum: Institutional and literature review. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 333 (abstr 1339).
8. Gelas T, Peyrat P, Francois Y et al. Primary squamous-cell carcinoma of the rectum: report of six cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (11): 1535-1540.

UTILIZAREA PLASEI DE POLIPROPILENĂ ÎN CURA CHIRURGICALĂ A EVENTRAŢIILOR POSTOPERATORII

V. Scripcariu, S. Timofeiov, Raluca Dragomir, L. Lefter, I. Radu, Cr. Dragomir
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa"Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgicală

USE OF POLYPROPYLENE MESH FOR INCISIONAL HERNIA REPAIR (Abstract): Incisional hernia is an important complication of abdominal surgery. Procedures for the repair of these hernias with sutures and with mesh have been reported, but there is no consensus about which type of procedure is best. We have performed a retrospective analysis on 1014 patients operated on in our unit between 1994 and 2003 for simple or recurrent incisional hernias. The polypropylene mesh has been used in a number of 107 patients. The mesh has been placed either intraperitoneal, extraperitoneal/ subfascial or onlay. Median follow-up was 36 months. There were 1 enterocutaneous fistula and 5 wound sinus developed. The mesh had to be removed in 6 cases. All of these complication developed when the mesh has been placed either extraperitonelly/subfascial or onlay. We note 5 recurrent incisional hernias after a period of up to 24 months. The recurrence rates after open mesh repair are less then after primary closure. The intraperitoneal use of polypropylene mesh with omental coverage is a good procedure with less complications. **Key words**: INCISIONAL HERNIA, MESH REPAIR, POLYPROPYLENE MESH

Eventraţiile postoperatorii reprezintă o complicaţie a chirurgiei abdominale fiind întîlnite într-o proporţie de până la 11% din cazurile care au suferit o intervenţie chirurgicală pe abdomen şi cresc până la 23% în cazurile care au prezentat o infecţie a plăgii postoperatorii, reprezentând o cauză importantă de morbiditate postoperatorie (1).

O proporţie importantă din aceşti pacienţi se prezintă ca urgenţe chirurgicale ca eventraţie încarcerată sau strangulată, necesitând o intervenţie chirurgicală efectuată în condiţii de urgenţă. Alte cazuri, care temporizează intervenţia chirurgicală necesită o modificare şi adaptare a stilului de viaţă, care poate influenţa negativ activitatea profesională, cu implicaţii economice atât pentru individ cât şi pentru societate. Tratamentul preferat până recent, era totuşi sutura primară, care de cele mai multe ori este în tensiune şi care conducea la o recurenţă de până la 49%(1). Înaintea introducerii procedeului ce foloseşte plasa ca material de refacere a defectului parietal, au existat multiple procedee care au încercat să rezolve această problemă.Mult timp a fost utilizată sutura fascială simplă sau modificată, ca în procedeul Mayo, care impune suprapunerea în rever a marginilor aponevrotice, sau procedeul "Keel" care utilizează fire inversante, cu sau fără incizii de relaxare în peretele anterior al tecii dreptului abdominal, procedeul Nuttall care implica transpoziţia dreptului abdominal şi a tecii sale, sau chiar folosirea firelor de sutură de oţel-tehnica utilizată în clinica Shouldice.

În ciuda tuturor procedeelor chirurgicale mai vechi sau mai noi, rezultatele de cele mai multe ori rămân la aceeaşi parametri şi putem spune, că la ora actuală încă nu s-a ajuns la un consens în ce priveşte procedeul care ar fi cel mai potrivit, fie că este vorba de sutura simplă a defectului parietal, sau folosirea de material protetic pe cale convenţională sau laparoscopică.

Utilizarea procedeului de refacere fără tensiune, cu material protetic, a scăzut rata recurenţei raportate până la o proporţie, care variază între 2,2% şi 10%. Usher a fost primul care a introdus plasa de polipropilenă în 1958 (2). Plasa de polipropilenă este cea mai frecvent utilizată, fie sub formă de monofilament texturat (Marlex, C.R.Bard, Billerica, Massachusetts, USA), fie sub formă de dublu filament (Prolene; Ethicon, Somerville, New Jersey, USA). Se mai foloseşte dar mai rar plasa de Dacron sau cea de politetrafluoroetilena-PTFE. Plasa de polipropilenă este uşor de utilizat, pliabilă, rezistentă, nu se dezintegrează în timp şi este bine integrată în planul cicatricial (2,3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost analizate retrospectiv foile de observaţii şi protocoalele operatorii ale cazurilor operate în clinică în perioada 1994 -2003.

În această perioadă, în clinică au fost operate un număr total de 1014 eventraţii din care 907 intervenţii, la care defectul parietal a fost reparat prin sutura primară, prin diverse procedee şi care nu fac obiectul acestei lucrări şi 107 intervenţii la care defectul parietal a fost reparat cu ajutorul unei plase sintetice.

Analizând dispersia cazurilor pe perioada celor 10 ani am observat că la începutul perioadei studiate au predominat cazurile la care a fost preferată sutura fără plasă, indiferent dacă a fost vorba despre o eventraţie simplă sau multirecidivată, explicaţia fiind posibil legată de o reţinere în a folosi un material sintetic, pentru a evita aşa zisa "intoleranţă la materialul de sutură", imputată de cele mai multe ori biologiei bolnavului şi nu greşelilor de tehnică operatorie.

În ultima perioadă de timp (după anul 2000), folosirea plasei în refacerea defectului parietal a fost mai frecventă, dar în continuare, a fost rezervată în marea majoritate a cazurilor eventraţiilor multirecidivate. Plasa folosită a fost cea de polipropilenă în forma monofilament (Marlex, C.R.Bard, Billerica, Massachusetts, USA) în 37 de cazuri şi în forma dublu filament (Prolene; Ethicon, Somerville, New Jersey, USA) în 70 de cazuri. Dimensiunea plasei a fost evident în funcţie de mărimea defectului parietal şi a variat între 20 cm^2 şi 150 cm^2. Din cele 107 cazuri, 14 au fost operate în condiţii de urgenţă şi restul de 93 de cazuri electiv. Toţi bolnavii au primit la inducţie o doză de antibiotic cu spectru antistafilococic (Oxacilină), continuată în 100 de cazuri pentru 5 zile postoperator. Tehnica de utilizare a plasei a variat în funcţie de tipul eventraţiei şi în funcţie de preferinţa şi experienţa operatorului.

Am înregistrat următoarele situaţii:

1. Plasarea plasei intraperitoneal într-un număr de 20 de cazuri. În această situaţie s-a intervenit pentru 14 eventraţii multirecidivate; 10 supra şi subombilicale, 2 supraombilicale şi 2 subombilicale. În celelalte 6 cazuri a fost vorba despre eventraţii

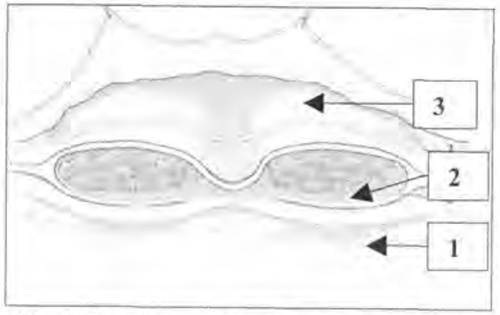


Fig. 1. Poziţionarea plasei. 1. Intraperitoneal - 20 de cazuri. 2. Extraperitoneal subfascial - 41cazuri. 3. Supra-aponevrotic "onlay" - 46 cazuri

voluminoase, cu defect parietal mare, 4 subombilicale, 1 subcostală dreaptă şi una postapendicectomie. În toate aceste cazuri, sacul de eventraţie a fost disecat, deschis pentru a permite disecţia aderenţelor intrasaculare şi reintegrarea conţinutului în cavitatea peritoneală, fără a complica actul operator cu un timp septic (rezecţie de intestin). În majoritatea cazurilor (19 cazuri) plasa a fost fixată peste epiplon. Pentru aceasta epiplonul a fost disecat şi, unde a fost necesar, a fost pediculizat, astfel încât să permită fixarea sa la marginile defectului parietal la 3 cm de marginile aponevrotice cu un fir continuu de material rezorbabil (Vicryl 0), realizând astfel un plan care nu este de rezistenţă, dar care relizează un “pat” pentru plasa care în acest fel nu este în contact direct cu ansele intestinale, pentru evitarea apariţiei tardive a fistulei enterale. Plasa a fost fixată apoi sub marginile aponevrotice la 2-3 cm, cu un fir circular nerezorbabil (Ethilon loop nr. 1). Deasupra a fost suturat tegumentul, peste un drenaj aspirativ menţinut pentru 5 zile.

2. Plasa fixată extraperitoneal, extra sau intrafascial, în 41 de cazuri. Au fost eventraţii multirecidivate, supra şi subombilicale în 27 de cazuri, supraombilicale în 10 cazuri şi subombilicale în 4 cazuri. În toate cazurile sacul a fost disecat, deschis, conţinutul reintegrat în cavitatea peritoneala, teaca muşchilor drepti abdominali a fost deschisă, un prim plan a fost realizat de peretele sacului care în fapt a fost peritoneu şi faţa posterioară a tecii dreptului abdominal, care a fost închis cu fir continuu, nerezorbabil (Ethilon 0 sau 1). În continuare, planul de rezistenţă a fost creat de plasa fixată peste planul realizat iniţial şi ancorată la marginile aponevrotice ale feţei anterioare a tecii dreptului abdominal care se găseau la mare distanţă, în 33 de cazuri. În restul de 8 cazuri plasa a fost fixată peste planul posterior peritoneo aponevrotic, în fapt peretele sacului, iar peste plasă a fost suturat planul anterior al tecii dreptului abdominal realizând o fixare “în sandwich” a plasei. Un drenaj subcutanat aspirativ a fost menţinut pentru o perioadă de 5-7 zile postoperator.

3. Plasa a fost fixată supraaponevrotic în 46 de cazuri. Toate cazurile au fost eventraţii multirecidivate; 25 mediane supra şi subombilicale, 5 supraombilicale, 5 subombilicale, 6 postapendicectomie, 3 postcolecistectomie şi 2 paramediane drepte. În aceste situaţii sacul de eventraţie a fost disecat, deschis, în 6 cazuri a fost necesară enterectomia pentru situaţii în care intestinul a prezentat multiple leziuni post disecţie sau a fost compromis prin strangularea eventraţiei. Sacul a fost rezecat parţial sau total în 24 de cazuri. S-a practicat refacerea defectului parietal într-un plan cu fire separate, în 34 de cazuri, sau în 2 planuri “în rever”, în 8 cazuri, sau prin deschiderea tecii dreptului, în 4 cazuri. Peste planul musculo-aponevrotic astfel realizat şi considerat insuficient de solid a fost fixată plasa, cu fire separate, la 3-4 cm de linia de sutura aponevrotică, în plan subcutanat, celulo-adipos. Un drenaj aspirativ a fost menţinut pentru o perioadă mai lungă de timp, între 7 şi 12 zile postoperator.

REZULTATE

Analizând rezultatele celor 107 cazuri la care a fost utilizată plasa pentru refacerea peretelui abdominal, putem vorbi despre complicaţii apărute în legatură directă cu procedeul chirurgical şi complicaţii postoperatorii generale.

1. Complicaţii generale apărute postoperator

- insuficienţa respiratorie în 4 cazuri, care a necesitat suport ventilator în terapie intensivă pentru o perioadă prelungită postoperator, pînă la 7 zile. A fost vorba de eventraţii voluminoase, la care reintegrarea conţinutului în cavitatea peritoneală a accentuat un grad de insuficienţa respiratorie preexistentă. Nu am întâlnit sindrom de compartiment abdominal postoperator,
- pneumonie, bronhopneumonie în 3 cazuri, care au fost remise sub tratament specific.
- tromboflebită profundă de gambă în 2 cazuri, remisă sub tratament anticoagulant,
- infecţie urinară în 4 cazuri, care au necesitat tratament cu antibiotic conform uroculturii.

2. Complicaţii legate de procedeul chirurgical

- Imediate:
  - serom al plăgii postoperatorii în 7 cazuri, apărut după suprimarea drenajului aspirativ. Examenul bacteriologic a fost negativ. S-au rezolvat după evacuare. Au fost întâlnite în cazul plasei fixate supraaponevrotic, la bolnave obeze.
  - hematom profund între planurile peretelui a fost întâlnit în 2 cazuri în care plasa a fost fixată extraperitoneal, sub aponevrotic. A fost diagnosticat ultrasonografic şi a necesitat acoperire antibiotică pe o perioadă mai lungă de timp. Nu a necesitat tratament chirurgical.
  - drenaj prelungit sero-limfatic în 5 cazuri, la care plasa a fost fixată supraaponevrotic şi care au necesitat menţinerea drenajului aspirativ peste 7 zile postoperator.
- Tardive:
  - sinus al plăgii postoperatorii, impropriu denumit traiect fistulos, în 5 cazuri, toate la care plasa a fost fixată supraaponevrotic. În cele 5 cazuri a fost necesară extragerea plasei la un interval de timp între 5 şi 7 luni postoperator, cu refacerea ulterioară a peretelui, prin sutura simplă.
  - fistula enterocutanată într-un caz, apărută la 6 luni de la intervenţie, într-un caz la care plasa a fost fixată extraperitoneal, intrafascial. A necesitat reintervenţie, enterectomie şi extragerea plasei cu refacerea peretelui prin sutura simplă, cu recidivă ulterioară a eventraţiei la 2 ani şi la care nu s-a mai reintervenit.
  - recidiva eventraţiei în 5 cazuri, fără o complicaţie septică legată de plagă, sau de prezenţa plasei. În 2 cazuri a fost vorba de eventraţii multirecidivate, la care plasa a fost fixată extraperitoneal, intrafascial şi în 3 cazuri eventraţii multirecidivate la care plasa a fost fixată supraponevrotic. Toate au apărut la intervale de până la 2 ani postoperator. În 4 cazuri s-a reintervenit, 2 au necesitat închiderea peretelui prin sutura simplă şi în 2 cazuri s-a folosit o noua plasă, fixată pe marginea defectului parietal.

DISCUŢII

Încercând o comparaţie, pe baza datelor din literatură şi a experienţei personale, se constată o tendinţă spre utilizarea plasei pentru refacerea peretelui, îndeosebi în cazul eventraţiilor multirecidivate. Se evită astfel sutura în tensiune a unui perete musculoaponevrotic care, în cele mai multe cazuri, are o structură deficitară, care sutură în tensiune va conduce mai devreme sau mai târziu, la apariţia unei recidive. Studiile prospective şi retrospective publicate în literatură, care compară cura eventraţiei cu plasă şi sutura primară, arată o rată a recurenţei cu mult mai mare în cazul suturii primare, 8% şi respectiv 25% (4), după 90 de luni postoperator, 7% şi respectiv 33% (5), pe o perioadă de urmărire postoperatorie de 64 de luni; 13% şi respectiv 63% (6) pe o perioadă de urmărire de 24 luni. În cazuistica noastră, am înregistrat un număr de 11 complicaţii severe, legate de utilizarea plasei (10,28%), din care în 6 cazuri a fost necesară extragerea plasei datorită apariţiei unui traiect care conducea la plasă, aşa numita intoleranţă la plasă pe care o considerăm legată de o contaminare a materialului de sutură-fir sau plasă (5,60%), iar în 5 cazuri (4,67%) am întâlnit recidive la un interval de până la 2 ani de la folosirea plasei. Nu am întâlnit nici o complicaţie legată de montarea plasei peste marele epiploon deci intraperitoneal, pe care o considerăm de departe metoda cea mai bună.

CONCLUZII

Cura chirurgicală a eventraţiilor recidivate, sau multirecidivate, este de multe ori o intervenţie dificilă, cu atât mai mult cu cât ea este făcută în condiţii de urgenţă. Multitudinea de procedee chirurgicale existente ne conduc la ideea că nu există un procedeu care să fie considerat ca fiind ideal.

Folosirea plasei de polipropilenă este un procedeu la care apelează tot mai mulţi chirurgi, atât pentru eventraţiile simple, dar mai ales pentru cele multirecidivate, care evită sutura în tensiune a peretelui abdominal, factor predispozant pentru recidivă.

Considerăm că poziţionarea plasei intraperitoneal peste un plan realizat de marele epiploon este un prcedeu care îndepărteaza riscul fistulei enterale şi a complicaţiilor septice şi realizează un plan solid fără tensiune pe structurile musculoaponevrotice vecine.

BIBLIOGRAFIE

1. Anthony T, Bergen PC, Kim LT et al. Factors affecting recurrence following incisional herniorrhaphy. *World J Surg* 2000 ; 24 : 95-101.
2. Cassar K, Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. *Br J Surg* 2002 ; 89 : 534-545.
3. DeVries Reilingh T, VanGeldere D. Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh : Comparison of three operative techniques. *Hernia* 2004 ; 8 (1) : 56-59.
4. Liakakos T, Karanikas I. Use of Marlex mesh in the repair of recurrent incisional hernia. *Br J Surg* 1994 ; 81, 248-249.
5. Schumpelick V, Conze J, Klinge U. Preperitoneal mesh-plasty in incisional hernia repair. *Chir* 1996 ; 67, 1028-1035.
6. Koller R, Miholic J. Repair of incisional hernias with expanded polytetrafluoroethylene. *Eur J Surg* 1997 ; 163 : 261-266.

NOUTĂŢI

CELULELE SUŞĂ DIN MĂDUVA OSOASĂ HEMATOGENĂ SUNT IMPLICATE ÎN APARIŢIA CANCERULUI GASTRIC

Este binecunoscut faptul că în cazul inflamaţiei cronice a mucoasei gastrice, consecutivă unei infestări cu *Helicobacter pylori*, apar leziuni tisulare repetitive cu proliferare celulară şi alterări ale mitozei ce pot evolua către un adenocarcinom. În ultimii ani au fost publicate mai multe studii ce demonstrau prezenţa celulelor suşă derivate din maduva osoasă hematogenă în diferite inflamaţii cronice cu potenţial evolutiv oncogen. Pentru a evalua implicarea acestor celule în geneza neoplasmului gastric, J. Houghton et al. au utilizat un model animal (şoareci cu cancer gastric consecutiv unei infecţii cronice cu *Helicobacter pylori*). După ce au fost iradiaţi, şoarecilor li s-au transplantat celule suşă din maduva osoasă (recognoscibile cu ajutorul unui marker colorat) şi au fost supuşi unei infecţii cronice cu *H. pylori*, observându-se o colonizare şi o proliferare celulară a mucoasei gastrice cu celule derivate din măduvă, care au evoluat ulterior într-o primă fază spre metaplazie şi ulterior spre un cancer intraepitelial. Aceste date vor permite abordarea unor noi direcţii în terapia antitumorală, mai ales dacă studii viitoare vor putea demonstra implicarea celolelor derivate din măduvă şi în alte forme de cancer (Houghton J et al. Gastric Cancer Originating from Bone Marrow-Derived Cells. *Science* 2004 ; 306 : 1568-1570).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

INDICAŢIILE ESOFAGOPLASTIEI LA COPIL

S.G. Aprodu, Simona Gavrilescu, B. Savu, V. Munteanu, Al. Vlad
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică

INDICATIONS FOR ESOPHAGEAL REPLACEMENT IN CHILDREN (Abstract) : Esophageal substitution in children is required in several types of esophageal atresia, as well as following strictures caused by caustic ingestion or peptic esophagitis. Nowadays, two main types of procedures are used for esophageal replacement : colon segment esophagoplasty (that seems to be preferred by most pediatric surgeons) and gastric tube esophagoplasty. The paper presents the personal experience in the management of a series of 56 children with esophageal replacement, during the last 10 years. In 46 patients, the stricture cause was caustic ingestion, while peptic esophagitis accounted for 3 cases. The remaining 7 cases were long-gap esophageal atresias that could not be managed by primary neonatal anastomosis. The results are rated as good in 42 cases. Complications occurred in 13 cases, while fatal outcome occurred in 5 patients. The most remarkable feature of the series is the high number of procedures required after caustic ingestion. **Key words** : ESOPHAGEAL REPLACEMENT, COLONIC AND GASTRIC-TUBE ESOPHAGOPLASTY

Deşi este evident că esofagul nativ este cel mai bun conduct digestiv pentru alimente, de la faringe la stomac (1), sunt situaţii în patologia chirurgicală a copilului când este necesară înlocuirea esofagului sau crearea unui neoesofag. Cel mai des este cazul stenozelor esofagiene postcaustice sau al atreziei esofagiene tratată secvenţial. Esofagoplastia de substituţie se mai practică şi în situaţii mai rare cum ar fi stenozele esofagiene după esofagite peptice (2), tumori (3) sau stenoze congenitale ale esofagului (4). Există multiple modalităţi tehnice de substituţie a esofagului dar în stadiul actual sunt folosite, cu precădere, tehnici derivând din două procedee concurente : esofagoplastia cu colon (5), care pare să fi întrunit opţiunile majorităţii chirurgilor pediatri, şi esofagoplastia cu tub gastric (6,7). În privinţa utilizării stomacului ca grefon, o porţiune sau în întregime, există mai multe studii (8,9,10).

Scopul lucrării a fost să prezinte experienţa autorilor privind esofagoplastiile practicate la trei categorii de pacienţi : cu atrezie esofagiană, cu stenoză postcaustică sau cu stenoză peptică. Detaliile tehnicii chirurgicale, complicaţiile imediate sau tardive, la fel ca şi datele privind mortalitatea au fost publicate sau raportate anterior (11,12,13).

MATERIAL ŞI METODĂ

Între 1992 şi 2002 în clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică a Universităţii de Medicină şi Farmacie din Iaşi au fost operaţi 56 copii cărora li s-a practicat esofagoplastie. Au fost 25 fete şi 31 băieţi, cu vârsta între 1 an şi 16 ani (medie 4 ani şi 7 luni). Copiii au fost internaţi şi operaţi pentru atrezie esofagiană în tratament secvenţial - 7 cazuri (trei cazuri de atrezie tip III la care nu s-a putut face anastomoza directă şi s-a ligaturat doar fistula eso-traheală şi 4 cazuri de atrezie tip I, toate cazurile având cervicostomie şi gastrostomie), esofagită peptică, de reflux, cu stenoză strânsă ce nu a răspuns la dilataţii - 3 cazuri şi stenoză esofagiană postaustică în stadiu sechelar - 46 cazuri.

Cele 56 esofagoplastii au fost practicate: 41 folosind grefon tubul gastric (6 în maniera I cu vechiul esofag lăsat pe loc şi 35 în maniera II cu stripping-ul vechiului esofag şi plasarea tubului în mediastinul posterior) şi 15 folosind grefon colic din colonul stâng sau din colonul transvers (2 grefoane plasate în mediastinul posterior şi 13 grefoane plasate retrosternal).

REZULTATE

Au fost controlaţi 51 bolnavil la un interval de câteva luni la 10 ani de la intervenţie. Au fost urmărite criteriile:

-deglutiţie

- normală în 42 cazuri
- înecări ocazionale 6 cazuri
- disfagie permanentă 3 cazuri.

-tranzit pe noul esofag cu substanţă de contrast

- normal 27 cazuri
- stază 8 cazuri
- dilataţia tubului 6 cazuri
- stenoză la racordul cervical 10 cazuri.

-examinare în poziţia Trendelenburg. Nu s-a evidenţiat la nici un pacient reflux din stomac în grefon.

Pentru 5 copii cu esofagoplastie cu tub gastric s-a practicat endoscopie cu endoscop flexibil şi s-au găsit leziuni de esofagită în două cazuri, nu însă leziuni de metaplazie la anastomoza cervicală. Concomitent la aceşti copii s-a făcut pH-metrie pe 24 ore înregistrându-se valori medii de 200 după scorul De Meester (normal 17,5).

Au fost 13 cazuri de complicaţii postoperatorii: 9 fistule cervicale urmate de stenoze care la rândul lor au fost, fie dilatate-3, fie operate-6, două chiar cu reintervenţie, un caz de ocluzie postoperatorie, un caz de stenoză în porţiunea proximală a tubului gastric, în vecinătatea stomacului, prolapsul gastrostomiei în două cazuri.

Autorii raporteează 5 decese - mortalitate 8,9% - după o serie de alte complicaţii grave (sepsis, mediastinită, fistulă eso-traheală după arsura chimică iniţială, fistulă între tubul gastric şi trahee).

DISCUŢII

Lucrarea nu-şi propune un studiu comparativ al diverselor procedee de înlocuire a esofagului (14). Am observat un număr mare de cazuri de stenoză esofagiană postcaustică în stadiu de constituire a stricturilor şi care a impus esofagoplastia, precum şi absenţa oricărui caz de tumoră esofagiană sau stenoză congenitală. Tumorile esofagului sunt rarităţi la copil (3), se întâlnesc de la vârsta de adult tânăr. Pesamosca a practicat esofagoplastie pentru un leiomiom eso-gastric la un copil de 12 ani (15).

Atrezia esofagiană, indiferent de varietăţile ei anatomice, beneficiază de la naştere de o strategie de tratament clară şi care, apelând la modalităţi tehnice mai mult sau mai puţin sofisticate, ar trebui să determine vindecarea unei astfel de malformaţii. Din păcate există încă situaţii în care chirurgii, deşi au la dispoziţie modalităţi tehnice(16) sau fac apel la artificii tehnice (17,18,19, 20), nu pot rezolva malformaţia încă din perioada neo-natală. Pacienţilor noştri care au avut atrezie esofagiană cu distanţa între capetele esofagului mai mare de 2 cm, ce nu a permis o anastomoză directă, li se făcut esofagostomie şi gastrostomie iar la vârsta de un an s-a practicat esofagoplastie.

Tratamentul stricturilor esofagiene de natură peptică este, de preferinţă, conservator faţă de leziunile propriu-zise căci se practică operaţii antireflux sau dilataţii (2). Totuşi, în situaţiile când pacienţii rămân refractari la chirurgia antireflux, este necesar tratamentul ce vizează rezecţia zonei stenotice. Rămâne în discuţie dacă înlocuirea întregului esofag nu este cumva excesivă. Este preferabil ca unui pacient cu reflux gastroesofagian să i se practice la timp o fundoplicatură gastrică pentru a preîntâmpina o stenoză.

Există controverse privind tratamentul leziunilor esofagiene generate de ingestia de substanţe caustice şi deoarece sunt multiple scheme de tratament a leziunilor acute se observă şi o rată mare a rezultatelor negative (stenoze). Se consideră că 20% din cazurile de ingestie de substanţe caustice ajung la stenoze. Schemele clasice de tratament fac apel la preparate cortizonice şi antibiotice iar mai nou este recomandat tratamentul cu indometacin în faza acută (21). În situaţia noastră constatăm numărul mare de intervenţii chirurgicale pentru leziuni ce trădează deficienţe în prevenirea şi apoi tratamentul în faza acută a cazurilor de ingestie de substanţe caustice.

CONCLUZII

Esofagoplastia este o intervenţie ce se practică în chirurgia pediatrică în situaţii rare atunci când intervenţiile pentru atrezia esofagiană nu şi-au atins scopul. Alteori, dar la fel de rar , se poate interveni pentru înlocuirea esofagului în cazurile de tumori sau stenoze esofagiene refractare la alte măsuri terapeutice. Seria noastră este bogat reprezentată de situaţii în care am practicat înlocuirea esofagului la cazuri în care producerea evenimentului putea fi evitată iar apoi tratamentul iniţial nu a dat rezultate bune. Reconstrucţia esofagului este totuşi esenţială la copiii cu alte afecţiuni decât atrezia esofagiană. Chestiunea privind cea mai bună modalitate tehnică de înlocuire a esofagului, care să confere cele mai bune rezultate este de cea mai mare importanţă.

BIBLIOGRAFIE

1. Ashcraft KW. The esophagus. In: Ashcraft KW, Holder TM editors. *Pediatric Surgery.* 2nd ed. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 1993, 236-249.
2. Ohhama U, Tsunoda A, Nishi T et al. Surgical treatment of reflux stricture of the esophagus. *J Pediatr Surg* 1990; 25 (7): 758-761.
3. Capps SNJ, Spitz L. Leiomyoma of the esophagus in a 7-year-old girl. *Ped Surg Int* 1998; 4 (6): 412-414.
4. Nihoul-Fekete C, De Backer A, Lortat-Jacob S, Pellerin D. Congenital esophageal stenosis - a review of 20 cases. *Ped Surg Int* 1987; 2 (2): 86-92.
5. Lindahl H, Louhimo I, Virkola K. Colon Interposition or Gastric Tube? Follow-up Study of Colon-Esophagus and Gastric Tube-Esophagus Patients. *J Pediatr Surg* 1983; 18 (1): 58-63.
6. Ein SH. Gastric-Tubes in Children with Caustic Esophageal Injury: a 32-year review. *J Pediatr Surg 1998*; 33 (9): 1363-1365.
7. Ionescu GO, Tuleaşcă I. Une nouvelle technique d'esophagoplastie par tube gastrique chez l'enfant. *Chir Pediatr* 1985; 26 (6): 328-330.
8. Orsoni P. *Oesophagoplasties.* Paris: Librairie Maloine SA, 1969.
9. Spitz L. Gastric Transposition for Esophageal Substitution in Children. *J Pediatr Surg* 1992; 27 (2): 252-259.
10. Ionescu GO, Aprodu SG. Une nouvelle technique d'esopfagoplastie par tube gastrique (EPTG) chez l'enfant-une experience de 15 ans avec reevaluation complexe. 47-eme Congres de la SFCP, Paris, 20-22 septembre, 1990 (videofilm).
11. Ionescu GO, Aprodu SG. Long-term results in children with gastric tube oesophageal replacement (GTER). XIth Congress of the Hungarian Association of Pediatric Surgeons, Budapest, July 18-20, 1997.
12. Aprodu SG, Savu B, Gavrilescu S et al. Complications Following Gastric Tube-Esophagoplasty in Children. *Rev Med Chir* 2003; 107 (2): 409-414.

13. Aprodu G, Gavrilescu S, Munteanu V, Drug VL, Filip F. Valoarea tehnicii de monitorizare pe 24 ore a pH-ului intraesofagian în evaluarea pe termen mediu şi lung a pacienţilor cu esofagoplastie. *Clinica* 1998 ; III (4) : 9-11.
14. Stringer MD. Esophageal Substitution - editorial comment. *Ped Surg Int* 1996 ; 11 (4) : 213.
15. Pesamosca A. Consideration about a Case of Eso-gastric Leiomyomatosis in Child. International Congress of Pediatric Surgery, Cape-Town, February 1-6, 1998.
16. Howard R, Myers NA. Esophageal atresia : a technique for elongation the upper pouch. *Surg* 1965 ; 58 : 725-727.
17. Livaditis A. Esophageal atresia- a method of overbridging large segmental gaps. *Z Kinderchir* 1973 ; 13 : 298-306.
18. Davenport M, Bianchi A. Early experience with esophageal flag esophagoplasty for repair of esophageal atresia. *Ped Surg Int* 1990 ; 5 (5) : 332-335.
19. Burge DM. Gastric tube interposition : a new technique for the management of long gap esophageal atresia. *Ped Surg Int 1995* ; 10 (4) : 279-281.
20. Sharli AF. Esophageal reconstruction by elongation of the lesser gastric curvature. *Ped Sur Int* 1996 ; 11 (4) : 214-216.
21. Pul M, Ylmaz M, Deger O, Gurses N. Indomethacin for prevention of stricture formation due to alkali-induced corrosive esophageal burns in rat. *Ped Surg Int* 1995 ; 15 (6) : 416-417.

NOUTĂŢI

INHIBITORI ACE, ANTAGONIŞTI AI RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI SAU ÎN COMBINAŢIE ?

Un grup de cercetători de la Universităţile Erlangen-Nürnberg şi Ludwig-Maximilians din Munhen, Germania, au publicat recent o discuţie documentată cu privire la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACEI) şi blocanţii receptorilor tip 1 ai angiotensinei II (ARB), ca medicaţie unică sau în combinaţie, la copii cu insuficienţă renală cronică. La pacienţii adulţi, până în prezent, sunt efectuate numeroase studii prospective, randomizate, dar la copii datele sunt sporadice. Al pacienţii adulţi cu afectare renală cronică a fost demonstrat cert că ACEI încetinesc progresia bolilor renale non-diabetice şi a nefropatiei la bolnavii cu diabet tip 1. Beneficiile ACEI sunt cel mai evidente în glomerulopatiile cu proteinurie marcată, dar s-au extins şi la cele cu proteinurie modestă. Aceste noţiuni sunt susţinute şi de unele mici trialuri sau studii retrospective la copii. Prin urmare, ACEI au fost administraţi la copiii cu afecţiuni renale cronice, în particular dacă prezentau HTA şi/sau proteinurie. Studii pe loturi ample de adulţi au documentat că ARB au efecte similare cu ACEI dar prezintă mai puţine efecte secundare nedorite. Datele cu privire la utilizarea ARB la copiii cu maladie renală cronică sunt extrem de sărace, dar aceste medicamente oferă o alternativă pentru pacienţii care nu suportă ACEI datorită efectelor secundare. Terapia combinată ARB plus ACEI ar putea avea efecte mai mari decât în utilizarea fiecărei clase de medicament în parte. Autorii propun studii clinice prospective pe termen lung, asemănătoare celor pentru înţelegerea mai bună a rolului receptorilor AT2, înainte ca această terapie combinată să fie recomandată pe scară largă. Trialurile pentru terapia combinată ARB plus ACEI vor trebui să cuprindă pacienţi selectaţi, la care HTA şi/sau proteinuria nu sunt bine controlate prin administrarea uneia din cele două substanţe (Hilgers KF, Dötsch J, Rascher W, Mann JFE, Treatment strategies in patients with chronic renal disease : ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? *Ped Nephrol* 2004 ; 9 (19) : 956-961).

Mihaela Munteanu

EVALUAREA CRITICĂ A PELVIMETRIEI CLINICE ÎN APRECIEREA DISTOCIEI OSOASE

Fl. Dumitrache, D. Gafiţanu, Oana Chelemen
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Obstetrică Ginecologie

CRITICAL ASSESMENT OF THE CLINICAL PELVIMETRY IN THE ESTIMATION OF MECHANICAL DYSTOCIA (Abstract) The authors followed 82 cesarean sections done for negative labor trial during one year in the Maternity "Elena Doamna" Iaşi. Each case was assesed after age, obstetrical hystory, labor trial, presentation, weight and Apgar score of the new borns. Internal or external pelvimetry had sometimes advantages but also restrictions because many etiologies of mechanical dystocia of the labor dissapeared. Therefore even now with normal clinical pelvimetry and normal fetuses a labor trial can be negative. **Key words** : INTERNAL AND EXTERNAL PELVIMETRY

Distocia mecanică osoasă reprezintă o cauză importantă a perturbărilor mecanismului de naştere. Aceasta poate fi determinată de modificări ale dimensiunilor, formei sau înclinaţiei bazinului. Diferitele clasificări ale bazinelor patologice (morfologică, etiologică sau dimensională) au o semnificaţie didactică şi de cele mai multe ori istorică, întrucât afecţiuni ca rahitismul, osteomalacia, poliomielita, tbc, luesul sunt practic dispărute, la fel ca afecţiunile congenitale ale canalului dur.

În prezent obstetrica se confruntă cu o nouă patologie prin accidentele auto care prin consecinţele sale poate modifica morfologia şi implicit dimensiunile bazinului.

La acestea se adaugă luxaţiile congenitale uni sau bilaterale de şold care cu toate că au o frecvenţă redusă, continuă se reprezinte un factor important în etiologia bazinelor distocice.

Prin dispariţia etiologiei mutilante, teoretic nu ar trebui să ne mai confruntăm în practică cu distocii osoase, dar în orice serviciu de specialitate apar probe de naştere negative la care este exclusă participarea fetală şi care nu sunt motivate de dimensiunile bazinului. Astfel în majoritatea cazurilor, bazine aparent normale clinic, cu feţi cu greutate normală sunt generatoare a unor tulburări minore în acomodare sau angajarea prezentaţiei. Această patologie minoră este practic imposibil de diagnosticat prin metodele clinice clasice. Scopul lucrării este de a prezenta critic elementele pelvimetriei externe şi interne.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea a fost efectuată în Clinica a III-a Obstetrică Ginecologie "Elena Doamna" în perioada 2003-2004, pe un număr de 437 operaţii cezariene din care 82 s-au practicat pentru probă de naştere negativă. La acestea s-a efectuat pelvimetrie internă şi externă, vârsta pacientelor fiind cuprinsă între 18-36 ani. Au fost respectate condiţiile obligatorii pentru aprecierea corectă a pelvimetriei interne şi externe, efectuându-se : inspecţia, examinarea mersului gravidei, măsurarea cu banda metrică a diametrului prepubian, rombul lui Michaelis şi cu pelvimetrul a diametrelor antero-posterior, bispinos, bicret, bitrohanterian, şi nu în ultimul rând am efectuat pelvimetria externă.

REZULTATE

În perioada octombrie 2003-octombrie 2004, în Maternitatea "Elena Doamna" din Iaşi au fost asistate 1517 naşteri din care la 437 (28,7%) s-a practicat operaţia cezariană. Din multitudinea indicaţiilor pentru cezariană, proba de naştere negativă s-a regăsit la 82 cazuri (18,7%), din care 64 (77,8%) au fost primipare şi 18 (22,2%) multipare. Vârsta parturientelor primipare a fost sub 20 ani (39 cazuri), între 20-30 ani (15 cazuri) şi peste 30 ani (10 cazuri).

Durata probei de naştere a fost de trei ore în 54 cazuri (65,9%) şi de 4-6 ore în 28 cazuri (38,1%).

Prezentaţia a fost craniană în 69 cazuri (85,3%) şi pelvină în 13 cazuri (14,7%) iar greutatea feţilor a fost între 2750-3700g, scorul Apgar fiind între 7-9. La nici unul dintre cazurile pentru care s-a indicat probă de naştere nu a fost evidenţiată o patologie osoasă clinic manifestă astfel că pelvimetria externă şi cea internă au fost în limite normale. S-a considerat probă de naştere negativă, neangajarea prezentaţiei în intervalul (indicat) cu respectarea indicaţiilor şi a condiţiilor (col şters, dialatat 4-5 cm, membrane rupte, tonus uterin normal, cotracţii eficiente, starea fătului normală).

DISCUŢII

Depistarea bazinelor îngustate se va face sistematic la toate primiparele cât şi la multiparele a căror antecedente obstetricale nu sunt concludente (naşteri premature). (1)

Semnele de prezumţie pentru bazinele îngustate sunt furnizate de interogatoriu şi examenul clinic iar semnele de certitudine sunt date de pelvimetria clinică, radiopelvimetria şi tomodensitometria. (2)

Interogatoriul va preciza antecedentele fiziologice (alăptare, mers), patologice şi cele obstetricale (numărul de sarcini, vârsta sarcinii în momentul naşterii, evoluţia naşterii, greutatea feţilor).

Examenul clinic va aprecia talia, eventualele deformaţii ale scheletului iar examenul obstetrical va căuta semnele unei eventuale disproporţii feto-pelvine. Pentru aceasta o deosebită importanţă o are o mobilitate anormală a capului fetal la debutul naşterii sau o debordare a simfizei.

Semnele de certitudine se obţin cu pelvimetria clinică şi radiopelvimetria. Examinarea bazinului se va face la 38-40 săptămâni, beneficiind astfel de supleţea ţesuturilor ceea ce permite o mai bună apreciere a prezentaţiei faţă de bazinul osos. (3)

Pelvimetria internă creată de Baudelocque în 1781 se bazează pe concordanţă dintre dimensiunile externe şi cele interioare ale bazinului utilizând unele repere osoase.

Măsurarea diametrului prepubian cu banda metrică apreciază diemtrul transvers ale strâmtorii superioare, având o lungime de 12 cm el formează baza triunighiului lui Trillat a cărui margini sunt cele două pliuri inghinale. Cu ajutorul pelvimetriei se poate măsura conjugatul extern (antero-posterior) de 20 cm care apreciază diamterul antero-posterior al strâmtorii superioare sau diametrul bispinos (24cm), bicret (28cm) sau bitrohanterian (32 cm) care apreciază tot dimensiunile strâmtorii superioare.

Evaluarea rombului lui Michaelis oferă informaţii asupra exacavaţiei pelvine, semnificativ fiind triunghiul superior care trebuie să fie isoscel. Acest triunghi relevă date asupra sacrului: lărgimea, orientare sa şi gradul de proiecţie al promontoriului.

Măsurarea diamterul biischiatic (9 cm) la care se adaugă 2 cm, părţile moi oferă informaţiiasupra dimensiunilor strâmtorii inferioare.

Aceste elemente ale pelvimetriei externe sunt insuficiente, chiar pentru un specialist antrenat dând mari erori pentru că nu permite o explorare satisfăcăctoare a diferitelor etaje ale bazinului. Mai mult o parte dintre aceste măsurători explorează bazinul mare osos, de deasupra liniilor nenumite care nu participă la mecanismul de naştere.

În prezent pelvimetria internă nu mai are aceeaşi semnificaţie în condiţiile în care patologia ereditară sau marile tare osoase practic au dispărut. Valoarea sa este prezumtivă şi de multe ori incertă. Explorarea internă a bazinului are o mai mare acurateţe apreciind diferite repere osoase, curburi sau dimensiuni ale bazinului. Palvimetria internă se realizează digital în condiţii de relaxare deplină ale gravidei.

Aprecierea formei şi dimensiunilor strâmtorii superioare se face palpând arcul anterior al simfizei, creasta pectineală, eminenţa ileo-pectinee şi o parte a liniilor nenumite. (4)

Excavaţia pelvină poate fi explorată apreciind forma şi curbura strâmtorii superioare. Astfel se palpează pereţii laterali şi peretele posterior (faţa anterioară a sacrului).

Strâmtoarea inferioară se investighează măsurând diametrul sub-sacropubian care apreciază mişcările de nutaţie şi contranutaţie.

Reperarea promontoriului este examenul capital al pelvimetriei interne. În bazinul normal promontoriul nu este abordabil.

Diametrul promonto-pubian minim (diametrul util sau conjugata vera) este cel mai util clinic, după dimensiunile sale fiind şi clasificate bazinele în:

- Bazine limită cu diametrul util între 9-10,5 cm, unde este inidcată proba de naştere
- Bazine strâmtate gradul I (7-9 cm)
- Bazine strâmtate gradul II (sub 7 cm)

Pelvimetria radiologică cu toate că este o metodă care oferă date mai precise, este puţin utilizată datorită riscului iradierii şi a dificultăţilor de tehnică. Radiopelvimetria aduce informaţii asupra diametrelor transverse, oblice şi a curburilor arcului anterior al strâmtorii superioare. Tehnica utilizează un clişeu de profil şi unul de faţă. Combinarea radiopelvimetriei cu echografia permite aprecierea radio-ultrasonică a conflictului cefalopelvin. (4)

Faţă de aceste date care evaluează dimensiunile bazinului osos considerăm că multe dintre distociile minore cu feţi normali ponderali nu pot fi diagnosticate în mod curent cu metodele clinice.

Existenţa unui procent ridicat de probe de naştere negative mai ales la primiparele tinere, în studiul nostru, atestă prezenţa unor viciaţii minime de bazin care au jenat angajarea prezentaţiei cu toate că datele pelvimetriei externe şi interne au fost normale.

CONCLUZII

Pelvimetria externă şi-a pierdut din semnificaţia iniţială, fiind utilă doar în viciaţiile mari ale bazinului, practic dispărute în prezent.

Pelvimetria internă are interes în condiţiile unei examinări corecte şi a aprecierii tuturor elementelor. O pelvimetrie internă normală nu semnifică şi o evoluţie naturală a naşterii.

Proba de naştere este la ora actuală singura metodă de prognostic a naşterii naturale dacă se respectă indicaţiile şi condiţiile, durata probei nedepăşind 4 ore.

BIBLIOGRAFIE

1. Speroff R, Glass R, Kase N. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
2. Pritchard P, MacDonald P, Gant N. *Williams Obstetrics*. 17th ed. Ed Appleton, 1985.
3. Cunningham C, MacDonald P, Gant N. *Williams Obstetrics*. 19th ed. Ed Appleton, 1993.
4. Pernoll R. *Current obstetrics and gynecology diagnosis and treatment*. 7th ed. Ed Prentice Hall International Inc, 1991.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MODIFICĂRI HEPATICE SECUNDARE ADMINISTRĂRII DE MIDAZOLAM ŞI KETAMINĂ. STUDIU EXPERIMENTAL

Al. Călăraşu[1], Irina-Draga Căruntu[2], Cătălina Lupuşoru[3], Doiniţa Rădulescu[4]
1 Spitalul de Urgenţă "Sf. Apostol Andrei" Galaţi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina Biologie Celulară şi Moleculară, Histologie
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Farmacologie
4 Disciplina de Morfopatologie

HEPATIC CHANGES SECONDARY TO THE ADMINISTRATION OF MIDAZOLAM AND KETAMINE - AN EXPERIMENTAL STUDY (Abstract) : The aim of the study was the investigation of the secondary effects at the hepatic level determined by anesthetics. **Material and methods** : There were used 4 groups of 10 mature white Wistar rats, males and females. Group I was the witness group. According to the experimental protocol, group II received midazolam and ketamine, group III - carbon tetrachloride and group IV - midazolam, ketamine and carbon tetrachloride. The hepatic fragments taken from the sacrificed animals after 4 weeks were processed for light microscopy (HE, van Gieson and Gömori stains) and also for electronic microscopy. **Results** : Midazolam in association with ketamine determined at the hepatic level a series of morphologic changes, identified in light and electronic microscopy. The light microscopy analysis revealed a significant inflammatory syndrome, and many isolated cellular necroses (acidophile bodies - apoptotic cells). Moreover, the electronic microscopy study showed marked anomalies of the cellular components, even when light microscopy indicated only minor lesions. The predominant ultrastructural changes were the mitochondrial abnormalities. **Discussions** : The most numerous and diverse morphologic changes were observed at the group where carbon tetrachloride was administered in association with midazolam and ketamine. We can assert that carbon tetrachloride increased the aggressive potential of ketamine, manifested even in association with midazolam. **Conclusions** : Although each of the two anesthetics does not have an evident hepatotoxicity, when they are associated with each other or they are administered with a known hepatotoxic substance, they determine hepatic lesions of various sizes and degrees. **Key words** : MIDAZOLAM, KETAMINE, HEPATIC CHANGES

Anestezia reprezintă o manoperă terapeutică "inocuă" pentru intervenţii chirurgicale la pacienţi sănătoşi (1,2). Existenţa unei boli cronice, cu medicaţia aferentă, fără legătură directă cu afecţiunea chirurgicală pentru care se practică anestezia, creşte semnificativ riscul anestezic ; în atare condiţii, cifra raportată pentru accidente datorate anesteziei este 1/1300 de intervenţii chirurgicale (3).

Anestezistul are responsabilitatea de a recunoaşte factorii de risc datoraţi bolilor coexistente şi de a corecta disfuncţiile produse de afecţiunile respective (1). Este dificil de apreciat dacă manifestările morbide hepatice, ce apar după administrarea de anestezice, izolate sau în combinaţie, sunt datorate unui efect advers al acestuia/acestora sau reprezintă relevarea unei afectări hepatice oculte (2). Informaţiile furnizate de testele funcţionale biochimice nu indică totdeauna existenţa unei afectări hepatice sau severitatea ei, iar puncţia biopsie hepatică, singura modalitate corectă de apreciere, este greu acceptată de pacienţi şi imposibil de aplicat în situaţiile de urgenţă. De aceea, am dezvoltat un model experimental, care a urmărit, la nivel hepatic, evaluarea posibilelor interacţiuni dintre anestezice, atunci când sunt asociate, şi a efectului lor, când sunt administrate după o afectare anterioară, printr-o substanţă toxică. Anestezicele alese au fost midazolamul (4,5) şi ketamina (6,7), deoarece în literatura de specialitate sunt prezentate o multitudine de date referitoare la administrarea separată a celor două substanţe (8-27), dar nu există studii care să abordeze consecinţele asocierii lor. Ca hepatotoxic, a fost folosită tetraclorura de carbon (CCl_4), a cărei acţiune asupra parenchimului hepatic este certificată (28-31).

MATERIAL ŞI METODĂ

În evaluarea eventualelor efecte adverse ale celor două anestezice luate în studiu (midazolam, ketamină) am utilizat 4 loturi a câte 10 animale de laborator (şobolani rasa Wistar, maturi, de ambele sexe).

- Lotul I a primit pe cale orală (sondă esogastrică) ser fiziologic 0,5 ml/100 g corp pe zi ;
- Lotul II a primit timp de 14 zile midazolam (DORMICUM®) 0,57 mg/kg corp pe zi, intraperitoneal. Cu 3 zile înainte de sacrificare s-a practicat o incizie plus sutură sub anestezie generală cu ketamină, 2 mg/kg corp, intraperitoneal.
- Lotul III a primit timp de 4 săptămâni, pe cale orală (sondă esogastrică), CCl_4, 1 mg/kg corp pe zi. Acestor animale li s-au introdus pelete subcutanat.
- Lotul IV a primit CCl_4, timp de 4 săptămâni, 1 mg/kg corp, pe zi, pe cale orală (sondă esogastrică), iar concomitent, în primele 14 zile s-a administrat intraperitoneal midazolam (DORMICUM®), 0,57 mg/kg corp pe zi. Cu trei zile înainte de sacrificare s-a practicat o incizie plus sutură sub anestezie generală cu ketamină, 2 mg/kg corp, intraperitoneal.

În cadrul experimentului, administrarea de CCl_4, hepatotoxic cunoscut, la lotul III şi, respectiv, IV, a fost realizată pentru a aprecia dacă efectele adverse ale anestezicelor sunt potenţate de o leziune hepatică concomitentă.

Animalele de experienţă au primit hrană standard şi au fost corect hidratate. La finalul experimentului, animalele au fost anesteziate cu eter etilic sub clopot de sticlă şi sacrificate, fiind recoltate fragmente de ţesut hepatic, pentru examen în microscopie optică şi electronică.

Pentru examenul în microscopie optică s-au utilizat coloraţiile hematoxilină-eozină, coloraţia Van Gieson pentru componenta conjunctivă şi coloraţia Gömori pentru fibrele de reticulină. Pentru examenul în microscopie electronică, după prelucrarea standard, secţiunile semifine au fost contrastate cu acetat de uranil şi citrat de plumb, fixate pe grile şi examinate la microscopul electronic Philips CM100 din Laboratorul Central de Microscopie Electronică, Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi.

REZULTATE

1. Aspecte în microscopie optică

Secţiunile de ficat obţinute de la lotul I (lot martor) au evidenţiat aspecte normale, cu dispoziţia radială a plăcilor de hepatocite, separate prin capilare sinusoidale, cu prezenţa spaţiilor porte şi a venelor centrolobulare.

La lotul II, tabloul morfologic a fost caracterizat prin predominanţa infiltraţiilor limfoide nodulare localizate în spaţiile porte sau intralobular (fig. 1), alături de pre-

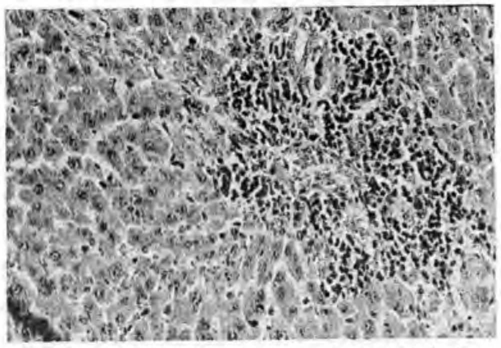


Fig. 1. Infiltrat inflamator cronic, cu limfocite, în spaţiul port (HE x400)

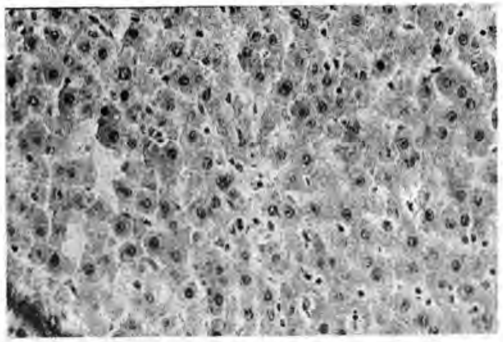


Fig. 2. Corpi acidofili (celule apoptotice) cu dispoziţie difuză în lobul (HE x400)

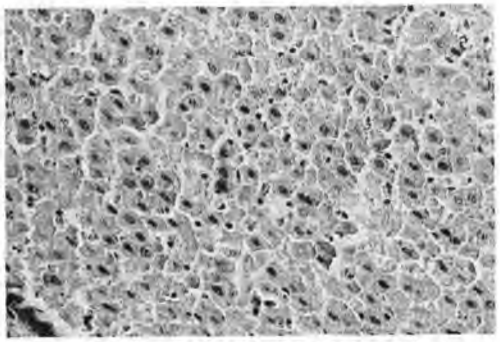


Fig. 3. Pelioză. Corpi acidofili intralobular (HE x400)

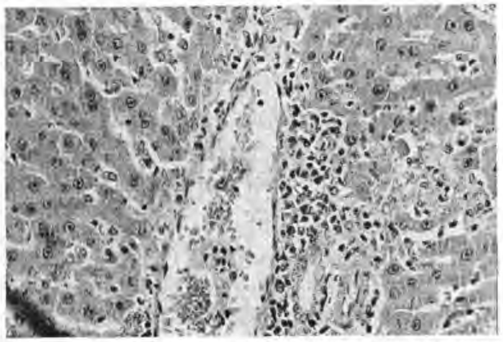


Fig. 4. Abundent infiltrat inflamator cu limfocite şi plasmocite în spaţiul port. Infiltrat inflamator intralobular. Hiperplazie a celulelor Kupffer (HE x400)

zenţa corpilor acidofili, fie în zonele centrolobulare, fie răspândiţi difuz în întreg lobulul (fig. 2). Corpii acidofili, de formă rotundă, de dimensiuni mai mici decât celulele normale, cu aspect omogen, puternic acidofil, reprezintă celule necrotice (celule apoptotice) izolate, cu nuclei picnotici hipercromatici, desprinse de plăcile de hepatocite, adesea proeminând în lumenul capilarelor sinusoide, fără reacţie inflamatorie adiacentă.

La lotul III au fost constatate leziuni de pelioză cu dezorganizarea arhitectoniei lobulare şi prezenţa a numeroşi corpi acidofili (celule apoptotice) (fig. 3). În spaţiile porte s-a semnalat infiltraţie inflamatorie cronică, cu limfocite şi plasmocite, în grade diferite, asociată cu hiperplazie a celulelor Kupffer (fig. 4).

La lotul IV au fost observate cele mai numeroase şi variate leziuni. Congestia a fost constantă, interesând atât venele centrolobulare cât şi sinusoidele. Leziunea predominantă a fost steatoza, sub formă microveziculară, dar mai ales macroveziculară, localizată centrolobular, în zona intermediară a lobulului şi, în proporţie mai redusă, în zona periportală ; în această ultimă localizare, steatoza s-a asociat cu infiltrate inflamatorii cronice în spaţiile porte. La unele animale din acest lot, steatoza macroveziculară a fost difuză sau a dus la formarea de chişti grăsoşi (fig. 5). Izolat, au fost observaţi şi corpi acidofili. În cazurile cu leziuni avansate de steatoză am remarcat colapsul reţelei de reticulină în jurul venei centrolobulare şi o dezorganizare a tramei reticulare intralobular (fig. 6).

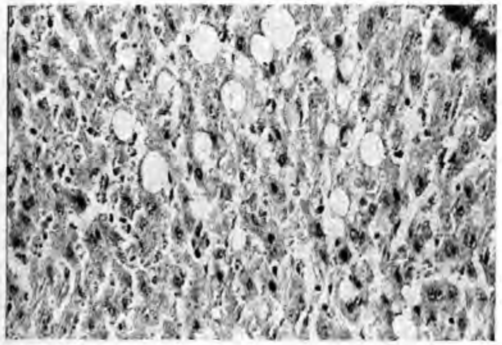


Fig. 5. Steatoză cu formare de chişti grăsoşi (HE x400)

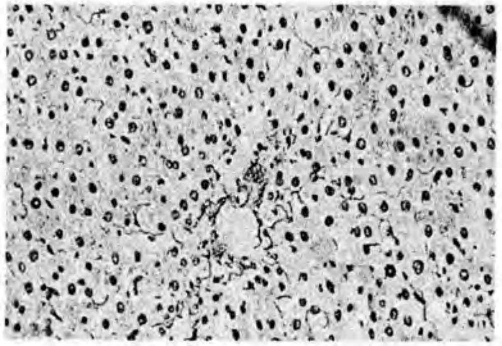


Fig. 6. Colapsul pericentrolobular şi dezorganizarea tramei de reticulină intralobular (Gomori x400)

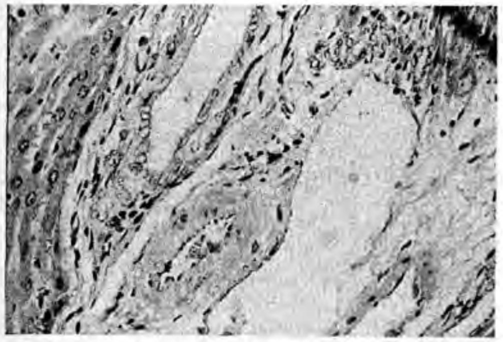


Fig. 7. Anomalii ale epiteliului ductelor biliare (HE x400)

Un aspect inedit a fost reprezentat de unele anomalii ale epiteliilor ductelor biliare. Acestea au apărut tumefiate, rotunjite sau uşor poligonale, cu limite celulare şterse şi nuclei hipercromatici, "goliţi" de cromatină (fig. 7).

2. Aspecte în microscopie electronică

La lotul II, având în vedere modificările decelate la examenul în microscopie optică, s-au urmărit îndeosebi celulele apoptotice şi infiltratul inflamator. Celulele apoptotice au apărut grupate sau izolate, prezentând importante anomalii mitocondriale (fig. 8). Infiltratul inflamator, cu limfocite şi macrofage-histocite a fost cantonat la nivelul spaţiilor porte.

La lotul III s-au constatat diferite tipuri şi stadii de leziuni degenerative ale hepatocitelor, alături de celule Kupffer hiperplaziate şi hipertrofiate. Procesul inflamator a fost accentuat, infiltratele fiind alcătuite din limfocite şi plasmocite. Unele hepatocite au prezentat importante dilatări ale cisternelor reticulului endoplasmatic (fig. 9). Altele, cu modificări apoptotice, au prezentat anomalii nucleare şi importante lezări ale mitocondriilor, care au apărut inegale, unele hipertrofiate, cu cristele şterse (fig. 10). În celulele la care anomaliile mitocondriale au fost foarte avansate nucleul era lizat.

La lotul IV s-au constatat cele mai numeroase şi mai variate anomalii citologice, mergând până la citoliză (apoptoză). Au existat zone în care hepatocitele au prezentat anomalii minore, cu discrete leziuni mitocondriale. În alte celule, mitocondriile au fost inegale, cu criste dispărute, matricea ştearsă, chistică, uneori asociate cu aspecte de dezorganizare a reticulului endoplasmatic. Au fost observate şi megamitocondrii, cu matricea granulară (fig. 11), sau cu structura dispărută şi aspect chistic, unele din ele fiind confluente (fig. 12). Incluziile lipidice, constante, au prezentat dimensiuni variate (mici, medii, mari). În unele hepatocite cu incluzii lipidice mitocondriile de tip chistic, confluente, au fost localizate perinuclear, comprimând şi deformând nucleul.

Un aspect inedit a fost reprezentat de condensarea matricei unor mitocondrii, care

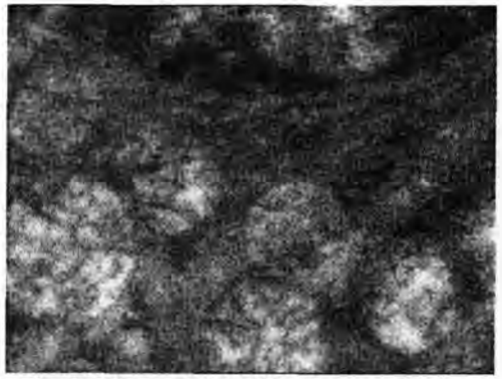


Fig. 8. Mitocondrii de diferite dimensiuni, cu dezorganizarea matricei (x6200)

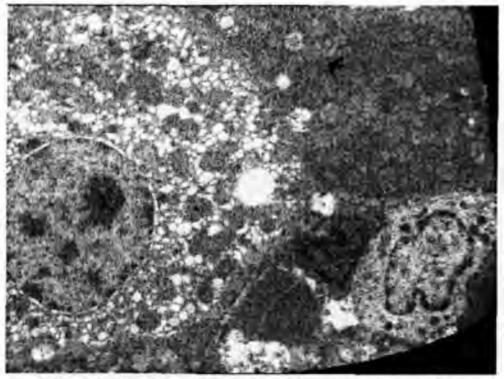


Fig. 9. Hepatocit cu dilatări ale cisternelor reticulului endoplasmatic. Alături un capilar sinusoid, cu o celulă endotelială şi o celulă Kupffer, cu numeroşi lizozomi (x1100)

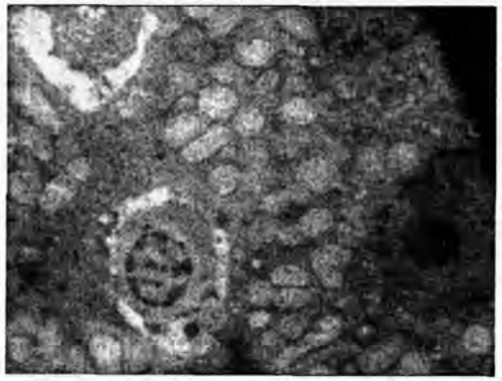


Fig. 10. Leziuni mitocondriale mai avansate. Nucleu condensat (x1250)

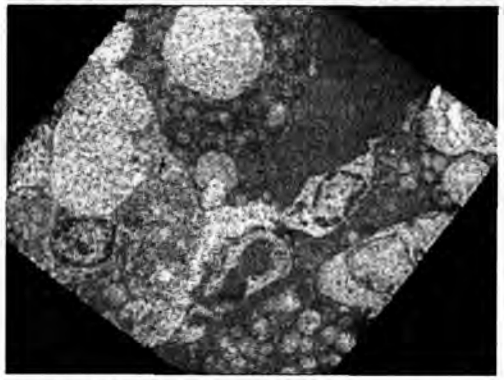


Fig. 11. Megamitocondrii, cu matricea granulară (x620)

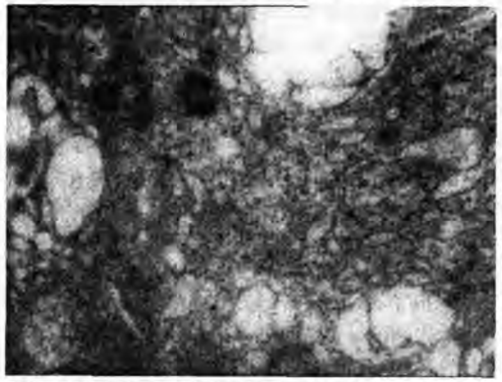


Fig. 12. Mitocondrii chistice, unele confluente (x4400)

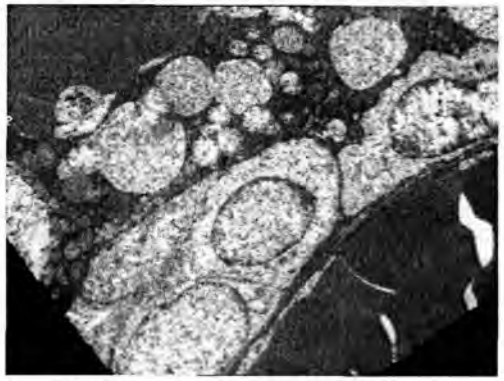


Fig. 13. Celule Kupffer hiperplaziate şi hipertrofiate (940)

au devenit omogene, puternic osmiofile. Şi în aceste cazuri s-a semnalat dezorganizarea reticulului endoplasmatic, cu dilatarea unor cisterne.

Celulele apoptotice au fost prezente în diferite stadii de evoluţie. Infiltratele inflamatorii au fost observate intralobular, perisinusoidal, sau la nivelul spaţiilor porte. Celulele Kupffer au fost hiperplaziate şi hipertrofiate (fig. 13).

DISCUŢII

Alegerea celor două anestezice utilizate în experiment, midazolamul şi ketamina, a fost motivată de faptul că acestea sunt frecvent utilizate în practica anestezică, iar în literatura de specialitate nu există raportări referitoare la consecinţele administrării lor în asociere.

Ketamina, introdusă în practica anestezică în anul 1965 şi caracterizată prin capacitatea de a produce aşa numita "anestezie disociativă" (catatonie, amnezie şi analgezie, fără pierderea cunoştinţei), a suscitat un interes deosebit cercetătorilor preocupaţi de identificarea posibilelor efecte secundare.

Modificările organice şi sistemice au fost investigate morfologic, printr-o abordare histochimică şi ultrastructurală (8, 32). În studii coordonate de diferite colective de cercetători au fost urmărite modificările enzimatice (9), citotoxicitatea (33), efectele teratogene (34). Este considerat un anestezic sigur pentru biopsia chirurgicală hepatică la bolnavii cu afectare hepatică (19) ; deoarece nu determină eliberarea de histamină, reacţiile alergice sunt foarte rare (35).

Cercetări mai recente au vizat mecanismele moleculare de acţiune (25), repercusiunile asupra principalelor funcţii metabolice ale ficatului (36), în cazul diferitelor asocieri, şi studiul structurii chimice, care a evidenţiat proprietăţi distincte ale diferiţilor izomeri (7, 27,37-39).

Midazolamul străbate cu uşurinţă bariera hemato-encefalică şi îşi exercită rapid acţiunea asupra sistemului nervos central, având multiple efecte : anxiolitic, sedativ şi inductor de somn, relaxant muscular şi anticonvulsivant.

Midazolamul a fost studiat pe diferite specii de animale (şoareci, şobolani, iepuri, pisici, câini şi maimuţe), cercetările fiind orientate asupra mecanismelor de acţiune (5,26), farmacocineticii (11,13-15,22,40) şi modificărilor morfologice asociate. Rezultatele acestor studii au evidenţiat faptul că midazolamul nu are efecte embriotoxice, teratogene, mutagene sau toxice, dar se recomandă anumite precauţii la unele categorii de pacienţi, de exemplu la persoanele în vârstă sau cu afecţiuni hepatice preexistente. Astfel, în bolile severe hepatice, în special în ciroză, deoarece există dezordini ale sistemelor enzimatice şi consecutiv ale metabolismului şi cineticii drogurilor, ca şi ale circulaţiei hepatice, sunt recomandate precauţii în administrarea midazolamului (16-18,20,41-43).

Referitor la leziunile morfologice, experimental au fost evidenţiate modificări ultrastructurale care certifică neurotoxicitatea la nivelul măduvei spinării (24).

Studiul nostru a urmărit să demonstreze faptul că, deşi fiecare din cele două anestezice nu prezintă capacitate hepatotoxică evidentă, atunci când sunt asociate între ele sau sunt administrate împreună cu un hepatotoxic cunoscut (CCl_4), se produc leziuni hepatice de grade şi intensităţi diferite.

Midazolamul asociat cu ketamina a determinat la nivel hepatic o serie de modificări morfologice, identificate în microscopie optică şi electronică. Microscopia optică a relevat un pronunţat sindrom inflamator, iar necrozele celulare izolate (corpi acidofili - celule apoptotice) au fost foarte importante. Mai mult, studiul în microscopia electronică a evidenţiat marcate anomalii ale componentelor celulare, chiar şi atunci când în microscopia optică s-au constatat leziuni minore. Cele mai numeroase şi mai variate modificări morfologice s-au constatat la lotul la care odată cu midazolamul şi ketamina s-a administrat şi CCl_4.

Tabloul morfologic a fost caracterizat prin steatoză micro şi macroveziculară, focală şi difuză, însoţită de corpi acidofili. S-au evidenţiat, asociat, modificări ale epiteliului ductelor biliare şi dezorganizarea reţelei de reticulină, intralobular. Ultrastructural, au predominat anomaliile mitocondriale, asociate cu o dezorganizare a reticulului endoplasmatic şi dezvoltarea de incluzii lipidice. Celulele apoptotice au fost surprinse în diferite stadii evolutive, prezentând de la leziuni minore mitocondriale şi nuclei picnotici, până la dezorganizarea citosolului şi liză nucleară. Se poate afirma că CCl_4 a potenţat capacitatea agresivă a ketaminei, manifestată încă de la asocierea cu midazolamul.

CONCLUZII

Modificările microscopice şi ultrastructurale au fost complexe şi variate, iar tipul şi intensitatea leziunilor a putut fi corelat cu administrarea asociată de anestezice şi hepatotoxic.

Deoarece există afectări hepatice oculte, sau cu manifestări clinice minore, dificil de identificat prin metodele biochimice uzuale, iar puncţia biopsie hepatică este greu acceptată de pacient şi imposibil de realizat preoperator, se recomandă realizarea unui bilanţ adecvat a stării de normalitate a ficatului printr-o metodologie cât mai complexă.

Semnalarea unor accidente toxice hepatice secundare administrării unor anestezice este rară în practica medicală. Totuşi aceste accidente există, în special datorită faptului că unele anestezice, atunci când sunt utilizate în asociere, îşi potenţează în sens negativ mecanismele de metabolizare hepatică. Uneori, efectele adverse care apar la un pacient pot fi favorizate de administrarea, în mod cronic, a unor medicamente.

Rezultă necesitatea unor precauţii deosebite în administrarea anestezicelor, în alegerea tipului de anestezic (de preferinţă cel mai puţin agresiv), a asocierii dintre ele, a dozelor. Dar mai ales corelarea cu vârsta, cu antecedentele patologice, cu starea actuală de sănătate.

Realizarea unei investigaţii complexe: anamnestică, biochimică, morfologică (prin puncţie biopsie hepatică) reduce substanţial riscurile.

Rezultatele cercetării noastre reprezintă un semnal de alarmă privind eventualele efecte adverse în administrarea anestezicelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical anesthesiology*. Connecticut: Appleton & Lange, 1995.
2. Kuru T, Alaniz C, Smith D, Diccion S, Kewman S, Toews G, Watts C. Choise of sedative and continuous infusion sedative protocol: impact on outcomes and healthcare costs in a medical care unit (MICU). *Crit Care Med* 2000; 28 (12): A122.
3. Acalovschi I. *Anestezie clinică*. Cluj-Napoca: Ed. Clusium, 2001.
4. Allonen H, Zeigler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 653-661.
5. Reves JG, Fragen RJ, Winik HR. Midazolam: pharmacology and uses. *Anaesthesiol* 1985; 62: 310-324.
6. Albin MS, Bunegin L, Garcia C. Ketamine and postanesthetic emergence reaction. In: Domino EF editor. *Status of ketamine in anesthesiology*. Philadelphia: NPP Books, 1990.
7. Schuttler J, Zsigmond E, White PF. Ketamine and its isomers. In: White PF. *Textbook of total intravenous anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
8. Brodasca A, Balestra L, Ghio G, Zunino E. Histochemical and ultrastructural data on acute toxicity of ketamine hydrochloride. Histochemical localisation of the phosphatases activity in the liver and kidney treated with ketalar. *Minerva Anesthesiol* 1974; 40 (9): 434-442.

9. Madej JA, Stanczyk JF. Effect of ketamine anesthesia on enzyme activity in organs of dogs and cats. *Anaest Resusc Intens Ther* 1975; 3 (4): 297-303.
10. Klotz U, Ziegler G. Physiologic and temporal variation in hepatic elimination of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32 (1): 107-112.
11. Greenblatt D, Abernethy D, Locniskar A, Harmatz J, Limjuco R, Shader R. Effects of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anaesthesiol* 1984; 61: 27-35.
12. Lodge D, Anis NA. Effects of ketamine and three other anaesthetic on spinal reflexes and inhibition in the cat. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1143-1151.
13. Smith M, Heazlewood V, Eadie M, Brophy T, Tyrer J. Pharmacokinetics of midazolam in the aged. *Eur J Pharmacol* 1984; 26: 381-388.
14. Harper K, Collier P, Dundee J, Elliot P, Halliday N, Lowry K. Age and nature of operation influence the pharmacokinetics of midazolam. *Br J Anaesth* 1985; 57: 866-871.
15. Kanto J, Aaltonen L, Himberg JJ, Hovi-Viander M. Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg* 1986; 65: 15-20.
16. Macgilchrist A, Birnie G, Cook A, Scobie G, Murray T, Watkinson G, Brodie M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 190-195.
17. Massarella J, Rubio F, De Grazia F, Khoo KC, Patel I. Pharmacokinetics of midazolam in hepatic cirrhosis. *Pharm Res* 1986; 3 Suppl: 101.
18. Pentikäinen P, Välisalo L, Himberg JJ, Crevoisier C. Effects of cirrhosis of the liver on the pharmacokinetics of midazolam. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 59 Suppl: 117.
19. Abu Khalaf A, Takrouri M, Toukan A, Abu Khalaf M, Amr S. Ketamine hydrochloride as sole anesthetic for open liver biopsy. *Middle East J Anesthesiol* 1988; 9 (6): 537-543.
20. Trouvin JH, Farinotti R, Haberer JP, Servin F, Chauvin M, Duvaldestin P. Pharmacokinetics of midazolam in anesthesized cirrhotic patients. *Br J Anesth* 1988; 60: 762-767.
21. Aloia RC, Curtain CC, Gordon LM. *Drug and anesthetic effects on membrane structure and function*. New York: Wiley-Liss,1991.
22. Court MH, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioural changes following administration of midazolam to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1992; 15 (4): 343-350.
23. Hoffman WE, Pelligrino D, Werner C. Ketamine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. *Anaesthesiol* 1992; 76: 755-762.
24. Svensson BA, Velin M, Gordh TJ, Westman J. Chronic subarachnoid midazolam (Dormicum) in the rat, morphologic evidence of spinal cord neurotoxicity. *Reg Anesth* 1995; 20 (5): 426-434.
25. Irifune M, Sato T, Kamata Y, Nishikawa T, Dohi T, Kawahar AM. Evidence for GABA/A receptor agonistic properties of ketamine: convulsive and anesthetic behavioral models in mice. *Anesth Analg* 2000; 91: 230-236.
26. Lee JI, Chaves-Gnecco D, Amico JA, Kroboth PD, Wilson JW, Frye RF. Application of semisimultaneous midazolam administration for hepatic and intestinal cytochrome P450 3A phenotyping. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (6): 718-728.
27. Haeseler G, Tetzlaff D, Bufler J. Blockade of voltage operated neuronal and skeletal muscle sodium channels by S(+) and R(-) ketamine. *Anesth Analg* 2003; 96: 1019-1026.
28. Bernacchi A, Myers R, Trump BF, Marzella L. Protection of hepatocytes with hyperoxia against carbon tetrachloride - induced injury. *Toxicol Pathol* 1984; 12 (4): 315-323.
29. Edwards MJ, Keller BJ, Kaufman FC, Thurman RG. The involvement of Kupffer cells in the carbon tetrachloride toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 119: 275-279.
30. Ogata S, Takeda M, Lee MJ, Itagaki S, Doi K. Histopathological sequence of hepatic and renal lesions in rats after cessation of the repeated administration of CCl_4. *Exp Toxicol Pathol* 1995; 47 (6): 493-499.
31. Huang ZH, Murakami T, Okochi A, Yumoyo R, Nagai J, Takano M. Expression and function of P-glycoprotein in rats with carbon tetrachloride induced acute hepatic failure. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53 (6): 873-881.

Tabloul morfologic a fost caracterizat prin steatoză micro şi macroveziculară, focală şi difuză, însoţită de corpi acidofili. S-au evidenţiat, asociat, modificări ale epiteliului ductelor biliare şi dezorganizarea reţelei de reticulină, intralobular. Ultrastructural, au predominat anomaliile mitocondriale, asociate cu o dezorganizare a reticulului endoplasmatic şi dezvoltarea de incluzii lipidice. Celulele apoptotice au fost surprinse în diferite stadii evolutive, prezentând de la leziuni minore mitocondriale şi nuclei picnotici, până la dezorganizarea citosolului şi liză nucleară. Se poate afirma că CCl_4 a potenţat capacitatea agresivă a ketaminei, manifestată încă de la asocierea cu midazolamul.

CONCLUZII

Modificările microscopice şi ultrastructurale au fost complexe şi variate, iar tipul şi intensitatea leziunilor a putut fi corelat cu administrarea asociată de anestezice şi hepatotoxic.

Deoarece există afectări hepatice oculte, sau cu manifestări clinice minore, dificil de identificat prin metodele biochimice uzuale, iar puncţia biopsie hepatică este greu acceptată de pacient şi imposibil de realizat preoperator, se recomandă realizarea unui bilanţ adecvat a stării de normalitate a ficatului printr-o metodologie cât mai complexă.

Semnalarea unor accidente toxice hepatice secundare administrării unor anestezice este rară în practica medicală. Totuşi aceste accidente există, în special datorită faptului că unele anestezice, atunci când sunt utilizate în asociere, îşi potenţează în sens negativ mecanismele de metabolizare hepatică. Uneori, efectele adverse care apar la un pacient pot fi favorizate de administrarea, în mod cronic, a unor medicamente.

Rezultă necesitatea unor precauţii deosebite în administrarea anestezicelor, în alegerea tipului de anestezic (de preferinţă cel mai puţin agresiv), a asocierii dintre ele, a dozelor. Dar mai ales corelarea cu vârsta, cu antecedentele patologice, cu starea actuală de sănătate.

Realizarea unei investigaţii complexe: anamnestică, biochimică, morfologică (prin puncţie biopsie hepatică) reduce substanţial riscurile.

Rezultatele cercetării noastre reprezintă un semnal de alarmă privind eventualele efecte adverse în administrarea anestezicelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical anesthesiology*. Connecticut: Appleton & Lange, 1995.
2. Kuru T, Alaniz C, Smith D, Diccion S, Kewman S, Toews G, Watts C. Choise of sedative and continuous infusion sedative protocol: impact on outcomes and healthcare costs in a medical care unit (MICU). *Crit Care Med* 2000; 28 (12): A122.
3. Acalovschi I. *Anestezie clinică*. Cluj-Napoca: Ed. Clusium, 2001.
4. Allonen H, Zeigler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 653-661.
5. Reves JG, Fragen RJ, Winik HR. Midazolam: pharmacology and uses. *Anaesthesiol* 1985; 62: 310-324.
6. Albin MS, Bunegin L, Garcia C. Ketamine and postanesthetic emergence reaction. In: Domino EF editor. *Status of ketamine in anesthesiology*. Philadelphia: NPP Books, 1990.
7. Schuttler J, Zsigmond E, White PF. Ketamine and its isomers. In: White PF. *Textbook of total intravenous anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
8. Brodasca A, Balestra L, Ghio G, Zunino E. Histochemical and ultrastructural data on acute toxicity of ketamine hydrochloride. Histochemical localisation of the phosphatases activity in the liver and kidney treated with ketalar. *Minerva Anesthesiol* 1974; 40 (9): 434-442.

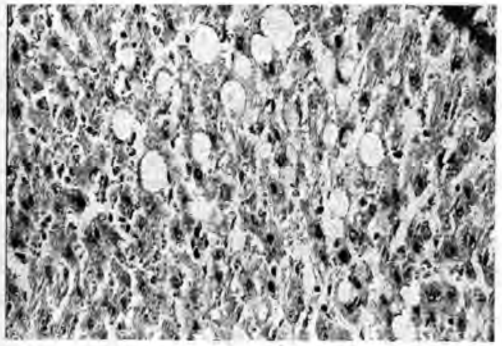


Fig. 5. Steatoză cu formare de chişti grăsoşi (HE x400)

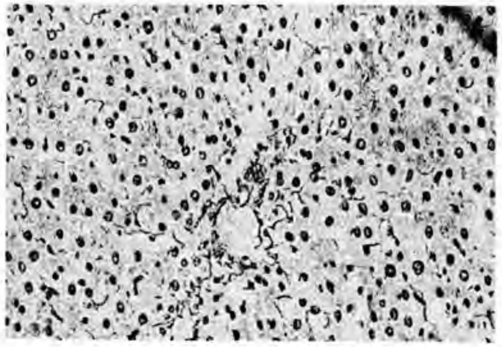


Fig. 6. Colapsul pericentrolobular şi dezorganizarea tramei de reticulină intralobular (Gomori x400)

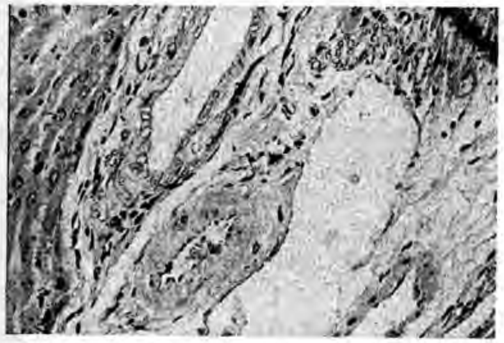


Fig. 7. Anomalii ale epiteliului ductelor biliare (HE x400)

Un aspect inedit a fost reprezentat de unele anomalii ale epiteliilor ductelor biliare. Acestea au apărut tumefiate, rotunjite sau uşor poligonale, cu limite celulare şterse şi nuclei hipercromatici, "goliţi" de cromatină (fig. 7).

2. Aspecte în microscopie electronică

La lotul II, având în vedere modificările decelate la examenul în microscopie optică, s-au urmărit îndeosebi celulele apoptotice şi infiltratul inflamator. Celulele apoptotice au apărut grupate sau izolate, prezentând importante anomalii mitocondriale (fig. 8). Infiltratul inflamator, cu limfocite şi macrofage-histocite a fost cantonat la nivelul spaţiilor porte.

La lotul III s-au constatat diferite tipuri şi stadii de leziuni degenerative ale hepatocitelor, alături de celule Kupffer hiperplaziate şi hipertrofiate. Procesul inflamator a fost accentuat, infiltratele fiind alcătuite din limfocite şi plasmocite. Unele hepatocite au prezentat importante dilatări ale cisternelor reticulului endoplasmatic (fig. 9). Altele, cu modificări apoptotice, au prezentat anomalii nucleare şi importante lezări ale mitocondriilor, care au apărut inegale, unele hipertrofiate, cu cristele şterse (fig. 10). În celulele la care anomaliile mitocondriale au fost foarte avansate nucleul era lizat.

La lotul IV s-au constatat cele mai numeroase şi mai variate anomalii citologice, mergând până la citoliză (apoptoză). Au existat zone în care hepatocitele au prezentat anomalii minore, cu discrete leziuni mitocondriale. În alte celule, mitocondriile au fost inegale, cu criste dispărute, matricea ştearsă, chistică, uneori asociate cu aspecte de dezorganizare a reticulului endoplasmatic. Au fost observate şi megamitocondrii, cu matricea granulară (fig. 11), sau cu structura dispărută şi aspect chistic, unele din ele fiind confluente (fig. 12). Incluziile lipidice, constante, au prezentat dimensiuni variate (mici, medii, mari). În unele hepatocite cu incluzii lipidice mitocondriile de tip chistic, confluente, au fost localizate perinuclear, comprimând şi deformând nucleul.

Un aspect inedit a fost reprezentat de condensarea matricei unor mitocondrii, care dere că pe ansamblul tumorilor maligne de natură epitelială, imunoexpresia Bcl-2 a fost observată în 25% dintre carcinoamele scuamoase şi în 12% dintre adenocarcinoame, am încercat să punem în evidenţă particularităţile acestei reacţii în leziunile colului uterin.

Secţiuni la parafină cu grosimea de 5 μ au fost deparafinate în xilen şi hidratate, peroxidaza endogenă fiind blocată cu peroxid de hidrogen 3%, apoi secţiunile s-au tratat cu microunde (750W) în soluţia de tampon citrat 10 mol/L la pH 6. Ca anticorp primar am folosit Bcl-2 DAKO M887, în diluţia de 1 : 500 cu tampon fosfat pH 7,4. Incubaţia a durat 30 de minute la temperatura camerei. Am lucrat în sistemul LSAB2 (DAKO), iar vizualizarea produsului final de reacţie am realizat-o cu diaminobenzidină dihidroclorid (DAB). Produsul final de reacţie s-a colorat în brun, reacţia dezvoltându-se în 5 minute. După spălarea secţiunilor cu apă distilată, am colorat nucleii cu hematoxilină McGill.

Evaluarea a constat din aprecierea în primul rând a reacţiei pozitive sau negative, a distribuţiei sale, a intensităţii produsului final de reacţie, a incidenţei pentru fiecare caz în parte şi a particularităţilor legate pe de o parte de forma histopatologică a leziunii, iar pe de altă parte de gradul de diferenţiere (în cazul leziunilor maligne). Incidenţa celulelor pozitive a fost apreciată pe 10 câmpuri microscopice relevante.

REZULTATE

Dintre cele 40 de cazuri investigate pentru expresia Bcl-2, imunoreacţia pozitivă la nivel epitelial a fost găsită la 29 cazuri (72,5%).

În zonele de metaplazie scuamoasă s-au colorat doar celulele din stratul bazal (fig. 1). Intensitatea imunoreacţiei a fost slabă sau moderată, localizată numai la nivel citoplasmatic. Într-unul dintre cazuri a fost surprinsă tranziţia de la metaplazia scuamoasă la CIN I. În acest caz s-a constatat extensia reacţiei pozitive până în zona mijlocie a epiteliului (fig. 2).

În carcinomul in situ, intensitatea reacţiei creşte, aspect corelabil direct proporţional cu severitatea anaplaziilor nucleare (fig. 3). Indiferent de tipul leziunii intraepiteliale, celulele din straturile superficiale au fost negative (control pozitiv intern - limfocitele din lamina propria).

În carcinoamele scuamocelulare bine diferenţiate s-a observat o imunoreacţie pentru Bcl-2 exclusiv nucleară, citoplasma celulelor marcate fiind constant negativă. Reacţia nucleară a fost pozitivă doar în celule izolate, astfel încât majoritatea celulelor maligne au prezentat nuclei negativi. În zonele mai bine diferenţiate s-au remarcat nuclei pozitivi dispersaţi, iar zonele de keratinizare, perlele keratozice şi zonele de necroză nu au prezentat imunoreacţie.

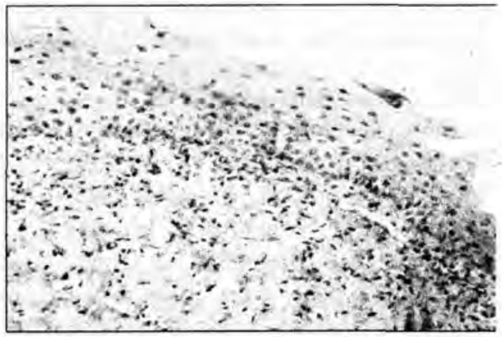


Fig. 1. Metaplazie scuamoasă. Celule bazale pozitive la nivel citoplasmatic pentru Bcl-2. Metoda LSAB2, vizualizare DAB, x 200

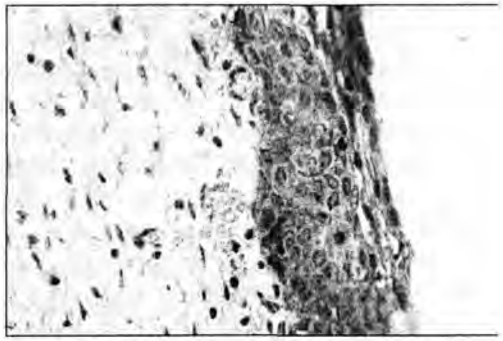


Fig. 2. CIN I, cu supraexprimarea Bcl-2 în celulele din stratul bazal şi intermediar. Extensie heterogenă "în suprafaţă". Bcl-2, metoda LSAB2, vizualizare DAB, x 400

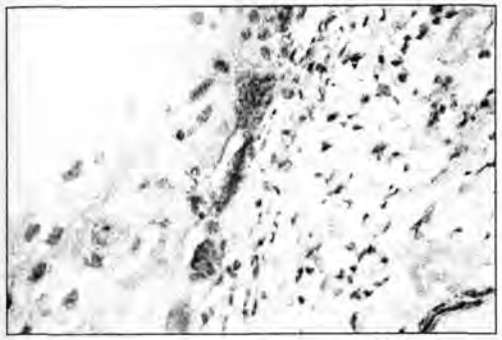


Fig. 3. Carcinom in situ, imunoreacţie limitată în zona bazală a epiteliului. Anaplazii nucleare severe, citoplasmă intens şi omogen colorată. Bcl-2, metoda LSAB2, vizualizare DAB, x 400

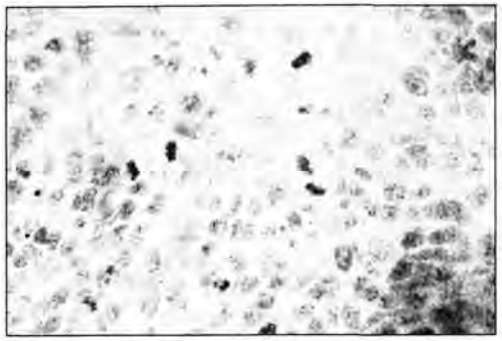


Fig. 4. Nuclei în mitoză atipică prezentând reacţie pozitivă. Bcl-2, metoda LSAB2

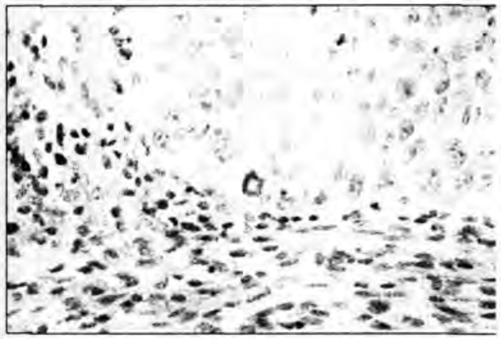


Fig. 5. Nucleu cu mitoză atipică în „rozetă". Bcl-2, metoda LSAB2, vizualizare DAB, x 400

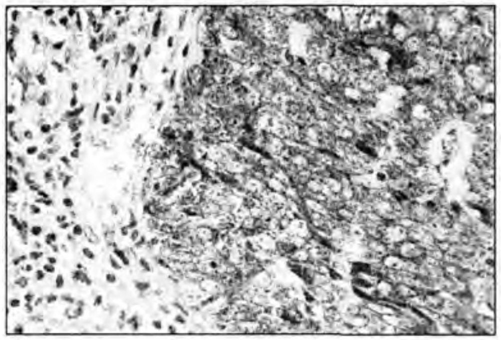


Fig. 6. Imunoreacţie citoplasmatică slabă, de tip granular. Bcl-2, metoda LSAB2, vizualizare DAB, x 400

S-a constatat prezenţa unui halou subţire, necolorat, cromofob, în jurul nucleilor pozitivi, semnalând reacţia negativă a nucleolemei (diferit de datele publicate în literatură referitor la carcinoamele cu alte localizări) (5,7,8). Aspectul este susţinut de pozitivarea figurilor mitotice. În cazurile de carcinom scuamocelular, raportul dintre nucleii pozitivi aflaţi în mitoză şi cei nonmitotici a fost de aproximativ 3 : 1. S-a observat o distribuţie granulară, dar netă a produsului final de reacţie, punând în evidenţă conturul neregulat al nucleilor (fig. 4, 5).

S-a remarcat o densitate maximă a nucleilor pozitivi de 12/câmp microscopic la obiectiv mare, dar de obicei au fost mai puţini, cu variaţii numerice semnificative de la un câmp la altul. Nucleii pozitivi s-au colorat intens în brun cu diaminobenzidină şi doar ocazional a existat o reacţie moderată sau slabă. De subliniat faptul că sunt adesea imunocoloraţi nucleii aflaţi în mitoză (tipică sau atipică).

Într-un singur caz de carcinom bine diferenţiat s-au observat doar câţiva nuclei pozitivi, cu o reacţie intens pozitivă în limfocitele stromei.

În carcinoamele scuamocelulare slab diferenţiate a fost prezentă o reacţie pozi-

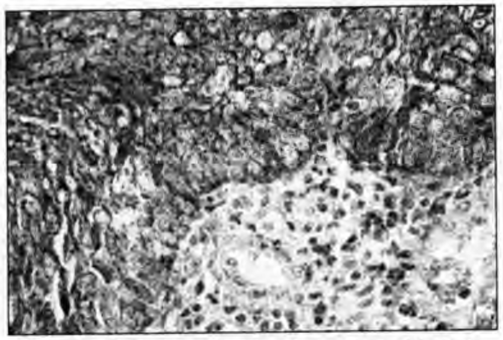


Fig. 7. Imunoreacţie citoplasmatică difuză şi intensă. Bcl-2, metoda LSAB2, vizualizare DAB, x 400

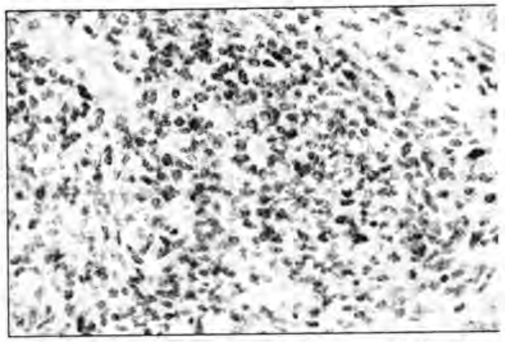


Fig. 8. Controlul pozitiv intern al reacţiei pentru Bcl-2 : limfocitele din stroma tumorală. Bcl-2, metoda LSAB2, vizualizare DAB, x 400

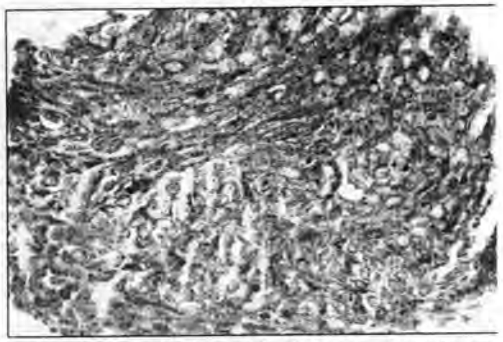


Fig. 9. Controlul pozitiv al imunoreacţiei cu distribuţie citoplasmatică. Bcl-2, metoda LSAB2, vizualizare DAB, x 40

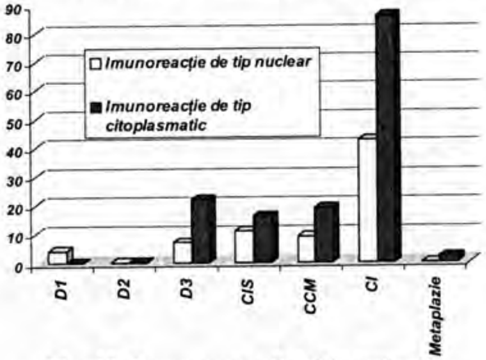


Fig. 10. Imunoreacţia Bcl-2 în leziunile displazice şi maligne ale colului uterin

tivă la nivelul citoplasmei, cu pattern granular, cu distribuţie uniformă şi intensitate variabilă. Aceleaşi aspecte au fost întâlnite şi în celulele surprinse în mitoză. În aceste cazuri, reacţia a fost pozitivă în marea majoritate a celulelor maligne, fiind mai intensă în cele de la limita cu stroma invadată (fig. 6, 7, 9)

În cazurile care au prezentat infiltrat inflamator în stroma tumorală imunoreacţia a fost pozitivă la nivelul citoplasmei limfocitelor, aspect urmărit în toate cazurile şi considerat controlul pozitiv intern al reacţiei (fig. 8).

Aspectele prezentate mai sus au sugerat existenţa a două forme principale de carcinoame scuamocelulare din punct de vedere al expresiei Bcl-2 : cu reacţie nucleară focală şi cu reacţie citoplasmatică difuză. Distribuţia produsului final de reacţie al anti-Bcl-2 s-a corelat cu gradul de diferenţiere al tumorii în 28 dintre cazurile studiate (fig. 10).

DISCUŢII

Sinteza intracelulară a Bcl-2 contribuie la rezistenţa împotriva apoptozei şi morţii celulare, aceasta având consecinţă în dezvoltarea rapidă a tumorii şi în scăderea marcată a ratei dispariţiei naturale a celulelor tumorale. Acest studiu a demonstrat imunoreacţia Bcl-2 la nivelul celulelor de rezervă, la nivelul epiteliului metaplazic şi imunoreacţia slabă a stratului bazal al epiteliului exocervical în concordanţă cu datele prezentate de Hockembery (2). Unele studii raportate în literatură nu au reuşit să scoată în evidenţă pentru cancerul colului uterin o corelaţie dintre expresia Bcl-2 şi supravieţuire, aşa cum s-a demonstrat pentru tumorile cu alte localizări (mamar, pulmonar) (7). Distribuţia produsului final al reacţiei imunohistochimice ar putea avea semnificaţie din acest punct de vedere. S-a remarcat faptul că reacţia focală pentru Bcl-2 se corelează cu prognostic favorabil (7). Aceleaşi observaţii se desprind şi din rezultatele mele, care scot în evidenţă că exprimarea intensă la nivel citoplasmatic se corelează cu tumori slab diferenţiate. În consecinţă, imunoreacţia focală, cu celule maligne doar parţial colorate, reflectă tumori mai puţin agresive, de obicei bine diferenţiate. Pacientele care au prezentat imunoreacţie difuză pentru Bcl-2 se încadrează la grupa de prognostic nefavorabil. Din acest motiv, pe baza unui studiu referitor la imunoexpresia Bcl-2, Pallai et al. (2000) (5) semnalează valoarea prognostică pentru invazie a reacţiei pozitive, legată de o dereglare a fenomenului apoptotic. Acest comportament se bazează pe inhibarea masivă a apoptozelor, situaţie care nu se observă în epiteliul normal sau cu leziuni benigne. Distribuţia reacţiei pozitive în aceste cazuri este diferită de expresia din epiteliul cervical normal. De aceea, tumorile difuz pozitive, cu reacţie intensă pentru Bcl-2 sunt considerate agresive, nediferenţiate. Un aspect particular se observă în carcinoamele nekeratinizate cu celule mici, care se comportă din acest punct de vedere ca şi carcinoamele cu celule mici pulmonare sau esofagiene. Majoritatea acestor tumori sunt intens pozitive, aspect care se corelează cu prognosticul nefavorabil binecunoscut. Prin prisma acestor date se poate aprecia că imunoexpresia Bcl-2 este un factor prognostic deosebit de util în tumorile maligne ale colului uterin.

CONCLUZII

Observaţiile asupra expresiei oncogenei Bcl-2 în tumorile colului uterin au arătat că:

1. Imunoreacţia a fost pozitivă în 29 dintre cele 40 de cazuri (72,5%).
2. Produsul final de reacţie este localizat nuclear sau citoplasmatic ; nu a fost găsită reacţie mixtă în nici unul dintre cazuri.
3. Imunoreacţia este de tip "nuclear" în carcinoamele scuamocelulare bine diferenţiate şi de tip "citoplasmatic" în cele nediferenţiate.
4. În leziunile intraepiteliale reacţia pune în evidenţă doar celulele din zona bazală a epiteliului.
5. Intensitatea imunoreacţiei şi incidenţa celulelor maligne pozitive sunt direct proporţionale cu gradul de diferenţiere al tumorii.
6. Rezultatele obţinute pledează pentru caracterul de factor prognostic individual al Bcl-2 în carcinoamele colului uterin.

BIBLIOGRAFIE

1. Cleary ML, Sklar J. Nucleotide sequence of a t (14 ; 18) chromosomal breakpoint in follicular lymphoma and demonstration of a breakpoint-cluster region near a transcripticanally active locus on chromosome 18. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 7439-7443.
2. Tsujimoto Y, Corcea CM. Analysis of the structure, transcripts and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 5214-5218.
3. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes. Regulators of cell death. *Blood* 1992 ; 80 : 879-885.
4. Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoetic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre B cells. *Science* 1992 ; 258 : 302-304.

5. Hockenberry DM, Zutter M, Hickey W, Nahm M, Korsmeyer SJ. Bcl-2 protein is topographycally restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 6961-6965.
6. Negrinii M, Silini E, Kozak C, Tsujimoto Y, Grocea CM. Molecular analysis of mbcl-2 : structure and expression of the murine gene homologous to the human gene involved in follicular lymphoma. *Cell* 1987 ; 49 : 455-463.
7. Pallai Radhakrishna M, Halabi S, McKalip A et al. The presence of Human Papillomavirus-18/-18 E6, p53 and Bcl-2 protein in cervicovaginal smears from patients with invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995 ; 111-116.
8. Uehara T, Kuwahima Y, Izumo T, Kishi K, Shiromizu K, Matsuzawa M. Expression of the proto-oncogene bcl-2 in uterine cervical squamous cell carcinoma : its relationship to clinical outcome. *Eur J Gynaec Oncol* 1995 ; 16 (6) : 453-460.

NOUTĂŢI

CARCINOGENEZA ÎN ESOFAGUL BARRETT : MECANISME

Patogeneza esofagului Barrett (EB) este multifactorială : refluxul gastro-esofagian, dieta, stilul de viaţă, carcinogenele, obezitatea şi tutunul au un rol deosebit în apariţia carcinogenezei. Inhibiţia modificărilor inflamatorii determinate de reflux, inhibiţia ciclooxigenazei sunt factori ce scad progresia procesului tumoral malign. La pacienţii cu EB şi reflux gastro-esofagian, sărurile biliare pot produce inflamaţie şi lezarea cronică a mucoasei esofagiene. Calea acidului arahidonic ce controlează inflamaţia poate fi activată de acidul gastric sau de sărurile biliare duodenale contribuind astfel la carcinogeneza în EB. Scăderea pH-ului şi prezenţa sărurilor biliare induc expresia ciclooxigenazei 2 (COX2) care este enzima cheie atât în modelele experimentale de EB cât şi în liniile celulare maligne din adenocarcinomul esofagian. Expresia COX-2 creşte direct proporţional cu progresia spre carcinom în EB. Lezarea cronică determinată de sărurile biliare şi acidul gastric produce scăderea antioxidanţilor şi creşte expresia radicalilor liberi ai oxigenului. Lezarea ADN-ului de către radicalii liberi care rezultă din alterarea genelor din celulele reglatoare are un rol important în carcinogeneză. În mod normal, celulele cu astfel de mutaţii nu proliferează fiind oprite în apoptoza indusă de p53. Din nefericire, sărurile biliare inhibă acest proces prin inducerea unui mecanism mediat de proteasom care degradează p53. Rezultatul este acumularea de celule genetic anormale şi progresia spre carcinogeneză. Pacienţii cu EB primesc antiacide ce determină creşterea postprandială a secreţiei de gastrină. Gastrina se leagă de receptorul de colecistokinină, îl stimulează şi determină expresia de factori de creştere epidermală, de asemenea, induce expresia COX-2 care este un factor important în carcinogeneză în EB. Expunerea unor linii de culturi de celule din adenocarcinomul esofagian la gastrină a determinat proliferarea acestora. Obezitatea şi regimul alimentar sunt incriminate în carcinogeneza în EB prin creşterea rezistenţei la insulină ceea ce duce la creşterea nivelului multor hormoni steroizi cum ar fi factorul de creştere insulin-like (IGF-1). Creşterea expresiei IGF-1 receptor se asociază cu progresia spre neoplazie în EB. Legătura dintre carcinogeneză în EB şi infecţia cu *Helicobacter pylorii* este supusă controverselor. Unele studii arată că prezenţa infecţiei cu *Helicobacter pylorii*, prin scăderea refluxului gastric, ar avea un rol protectiv împotriva adenocarcinomului esofagian. Expunerea la nitriţi ce se transformă în oxid nitric în esofagul inferior, produce lezarea ADN-ului şi carcinogeneză. Modificările moleculare principale ce apar în EB sunt pierderea funcţiei p16 şi a p53 (Buttar NS, Wang KK. Mechanisms of Disease : Carcinogenesis in Barrett's Esophagus. *Natl Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 1 (2) : 106-112).

Cristina Terinte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

ASPECTS OF THE UMORAL AND CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN HEPATITIS ASSOCIATED WITH CHOLELITHIASIS

Maria Elisabeta Bădescu[1], Manuela Stancu[1], G.I. Pandele[2],
C. Cotuţiu[1], Cornelia Amălinei[1], Raluca Balan[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Pathology
2 VIth Medical Clinic

ASPECTS OF THE UMORAL AND CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN HEPATITIS ASSOCIATED WITH CHOLELITHIASIS (Abstract) : **Aim** : To investigate the immunological reactions of the liver in various cholecystopathies. **Methods** : IgG, IgA and IgM were measured in the blood and bile of cholecystectomised patients. Immunofluorescence and electron microscopy techniques were used. **Results** : The tests showed high blood values of immunoglobulins and their presence in the bile. The immunofluorescence was positive for IgG in the hepatic sinusoids. The electron microscopy showed aspects of "cellular cooperation". **Conclusions** : On the basis of our results we can affirm that in cholelithiasis there exists an immune response to the persistent antigens, with the release of circulating immune complexes.

Key words : IMMUNOGLOBULINS, IMMUNOFLUORESCENCE, ELECTRON MICROSCOPY, HEPATOCYTES

In cholelithiasis there appears a reaction of the immune system to the persistent antigens, which implies the formation of circulating immune complexes. Their retention in the hepatic sinusoids, leading to the activation of the complement, might explain the secondary occurrence of hepatic lesions, thus initiating a self-maintenance process.

MATERIAL AND METHODS

Our study was conducted on a group of 200 patients that underwent a cholecystectomy in the Surgery Department of the Military Hospital in Iasi. The patients were admitted either with a diagnosis of chronic cholelithiasis or in emergency conditions (suffering biliary colic). For the latter group, the surgical procedure was performed after the inflammatory process was resolved.

The blood and bile samples for testing the immunoglobulins (Ig) and the C3 fraction of the complement were taken during the surgical procedure. From all the patients we obtained gallbladder fragments, which were routinely processed for the histopathologic examination.

From a number of 50 cases we also acquired fragments of liver in order to perform an immunofluorescence exam. These were immediately frozen in the freezing device of the Zeiss cryostat at a temperature of - 30°C. Later, the 5 μm fragments placed on lead-free glass were treated with fluorescent conjugate anti-IgG, anti-IgA and anti-IgM (produced by the "Cantacuzino" Institute, Bucharest). The specimens were then examined under the Zeiss Axioscop microscope with the HBO 50 lamp.

For the electron microscopy study we used cubic fragments of 4-5 mm^3 immediately fixed in 2% glutaraldehyde solution in buffer at a 7.2 pH, routinely processed, with inclusion in Epon 812. The specimens thus obtained were mounted and examined under the Philips electron microscope.

RESULTS

From a serologic point of view, the investigated cases presented a hypergammaglobulinemia with values up to 3400 mg/dl. Most patients with persistent chronic hepatitis, and also those with aggressive chronic hepatitis presented high mean values for IgG (1728-2010 mg/dl) and IgA (140-314 mg/dl), and some for IgM as well (240 mg/dl).

At the patients with a history of alcoholism, the mean values were almost doubled for IgG (3250 mg/dl) and for IgA (569 mg/dl) (fig. 1).

High mean values for the immunoglobulins were recorded also in the cases of adenocarcinoma (IgG 1886 mg/dl, IgA 410 mg/dl, IgM 214 mg/dl).

At the same time, the bile investigation revealed the presence of IgG in most cases of chronic hepatitis or adenocarcinoma (values between 160 and 304 mg/dl) (fig. 1), in association with IgA (mean value - 156 mg/dl) or IgM (mean value - 60 mg/dl).

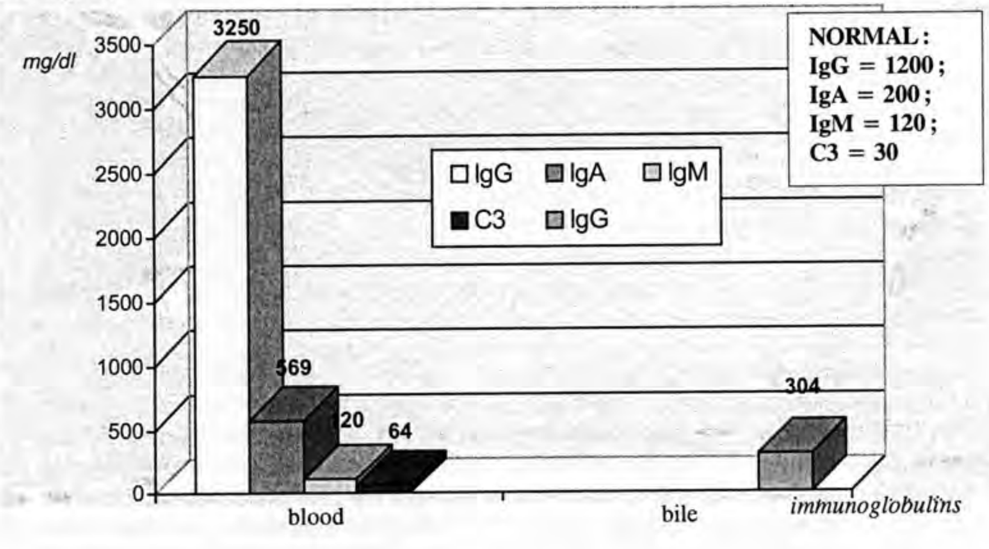


Fig. 1. Mean values of immunoglobulins in blood and bile at the patients with alcoholic hepatitis

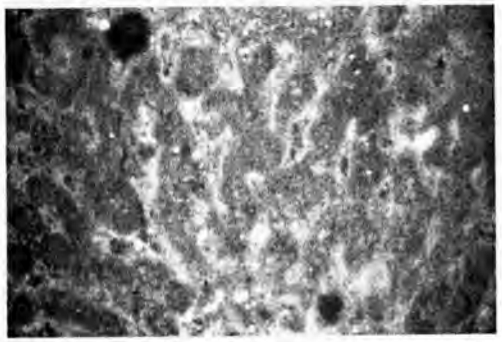


Fig. 2. Liver specimen; positive reaction in the vascular pole of the hepatocytes (immunofluorescence anti-IgA, 20x)

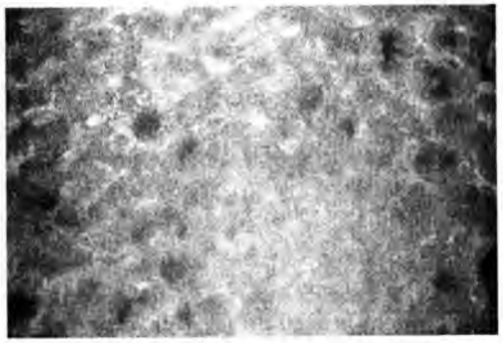


Fig. 3. Liver specimen; sinusoidal low positive reaction (immunofluorescence anti IgM, 40x)

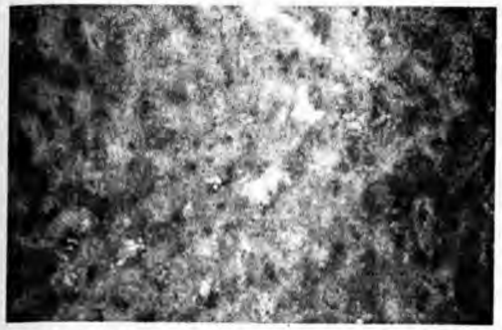


Fig. 4. Liver specimen; sinusoidal positive reaction (immunofluorescence anti-IgG, 40x)

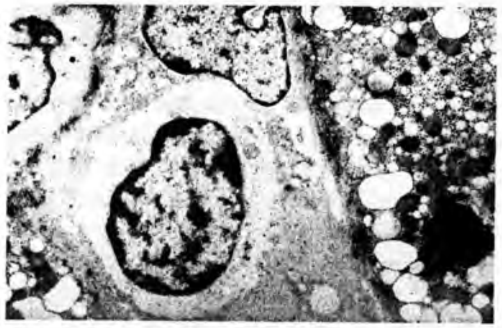


Fig. 5. Hepatic sinusoid; hepatocyte fragment, Kupffer cells, lymphocyte (electron microscopy, 9000x)

The values for the immunoglobulins were also high in the serum and in the ascites fluid of a 60 years old female with generalized carcinomatosis (due to a cholangiocarcinoma), respectively, IgG 2280 mg/dl, IgA 495 mg/dl şi IgM 274 mg/dl.

In our study, we found moderately raised values for the serum C3 fraction in alcoholic hepatitis (mean value - 64 mg/dl), persistent chronic hepatitis, adenocarcinoma (mean value - 76 mg/dl) and cirrhosis (mean value - 112 mg/dl).

The immunofluorescence exam revealed the following aspects:

- most examined cases presented structures with a golden fluorescence in the hepatocytes due to lipofuscin pigment;
- in 10 cases we noted in the vascular pole of the hepatocytes an obvious positive reaction to the anti-IgA serum in the form of fine granular deposits; from the anamnesis of these patients, we remarked that they presented various degrees of alcoholism (fig. 2);
- in two cases we detected along the sinusoids a low positive reaction to the anti-IgM serum in the form of granular deposits (fig. 3);
- in 4 cases, through the utilization of the anti-IgG serum we obtained a positive reaction of various intensities along the hepatic sinusoids (fig. 4); the reaction was more intense in the cases having mononuclear infiltrate in the portal space; these cases had a history of chronic hepatitis B;

The electron microscopy offered the following details:

- hepatocytes with normal structure (organites and inclusions - glycogen, lipofuscin) separated from the dilated sinusoid capillaries;
- the wall of the sinusoids capillaries presents evident Kupffer cells, with a stellate morphology, large intensely staining nuclei and cytoplasm rich in organites; these cells establish "pseudojunctional contacts" with lymphocytes having large nuclei, with dispersed chromatin and obvious nucleoli (fig. 5);
- in the portal spaces we remarked the existence of cellular contacts between lymphocytes, but also more frequently between macrophages and lymphocytes; in these cases, the macrophages were large and rich in organites, and the aspect of the lymphocytes suggested a blastic transformation.

DISCUSSIONS

The majority of the data in the literature (1) highlight the fact that in physiologic circumstances, the liver does not present B-lymphocytes and especially not IgA-producing B-lymphocytes. Moreover, there are no dendritic antigen-presenting cells, and the Kupffer cells are mainly phagocytic and less antigen-presenting (2). At the same time, in cholecystopathies with or without lithiasis there appear no antigens in the blood, leading to a local immune response. Thus, the absence of plasma cells which could be revealed through immunofluorescence is explainable. Because the anti-Ig serums are isotype, they do not induce a response through immunofluorescence against the Ig receptors of B-lymphocytes (3).

The occurrence of IgA at the vascular pole of the hepatocytes can be correlated with the alcoholic liver and possibly in part with the existence of a gallbladder obstruction. It was demonstrated that in severe hepatic lesions, in the case of an alcoholic liver, IgA-1 can rise up to the double its normal value, and the IgA-1/IgA-2 ratio tends to rise in favor of IgA-2 (4).

Hepatocytes express ASGP-receptors which have the ability to bind the IgA monomer and to form complexes that can be transported to the biliary pole with the purpose of evacuation. The alcohol hinders the intracellular transport of the complex and thus IgA accumulates at the vascular pole (5).

Our observations confirm the information in the literature. We cannot exclude the effect of the alcohol on the IgA molecule, making it harder to catabolyse in the liver.

Regarding the deposits of IgG in the sinusoids, they can occur in the presence in the circulation of IgG immune complexes. It is demonstrated that the Kupffer cells have receptors RF_C and CR1 as any macrophage. Recently, RF_C were detected also in endothelium, but not CR1. Experimental data ascertained that Kupffer cells retain and digest big complexes through endocytosis, while the endothelium retains and assimilates the small complexes (12-19s) which can appear in the presence of antigens in excess (6).

Through their content in lysosomes and enzymes, the Kupffer cells can hydrolise the complexes, as opposed to the endotheliums where they can only be deposited.

Based on our observations, we can affirm that in the cases with hepatitis B there are present IgG complexes due to the persistence of HBsAg.

From a serologic point of view, all the investigated cases had a hypergammaglobulinemia with values between 800 and 3500 mg/dl. Most of the patients exhibited high values for IgG and IgA, and some also for IgM.

At the same time, the bile investigation revealed the existence of IgG in most of the studied cases, some having IgA or IgM present.

Correlating these results with the immunofluorescence, we can note the fact that the IgG positive immunofluorescence on the sinusoids appeared at the cases with high levels of IgG in the blood and IgG present in the bile; four of these cases had no hepatic lesions, the others being diagnosed with cirrhosis or chronic hepatitis.

According to the literature (7), the hepatic sinusoids have the ability to catch the IgG immune complexes through their RF_C receptors, achieving their retention for a period of at least 21 days, which is the life span for IgG.

The ultrastructural aspects observed in the investigated cases suggest the existence of hepatocytic reactions in the cases with chronic cholecystopathies, reactions which, although minimal, can be observed at an electron microscopy level.

On the basis of our observations, we can affirm that the earliest changes are of cellular nature and they are situated in the hepatic sinusoids and in the portal space. The ultrastructural aspect of the Kupffer cells suggests a certain level of activation of these cells manifested through the stimulation of the phagocytosis and synthesis activities. It is widely recognized that among the factors which induce the activation of the macrophages we can find also the antigens, especially those thymodependent. Although the Kupffer cells are not intensely antigen-presenting cells, they can achieve these functions simultaneously with phagocytosis. The close contacts, "pseudojunctions", with lymphocytes with an activated aspect as well suggest the existence of a cellular cooperation phenomenon in the sinusoids (8). The adhesion molecules (CD2, LFA1, ICAM1, ICAM2, LFA3) that ensure the cooperation between the lymphocyte and the macrophage during the process of antigen presentation and the pseudojunctional aspects might represent moments within these processes (9).

Our observations referring to the presence of the IgG immune complexes in the hepatic sinusoids ascertain the existence of some immune phenomenon at this level and can be correlated with the observations we made in the electron microscopy.

Cellular cooperation phenomena were revealed also in the portal spaces. At this level there are macrophages intensely antigen-presenting and a blood supply which is separated from that of the lobule, being able to ensure a traffic for the lymphocytes (10). There was also demonstrated a predominance of the T-lymphocyte in the liver.

CONCLUSIONS

On the basis of our data, we emphasize the fact that we were not able to reveal the presence of plasma cells, neither through immunofluorescence nor through electron microscopy, and, consequently, we cannot state that there exist local immune processes producing effectors of an umoral response. Nevertheless, the blood and bile investigations showed an increase in the level of the immunoglobulins. Thus, the origin of the effectors could be the lymph nodes in the hepatic hilum.

REFERENCES

1. Brown WR, Isobe K, Nakane PK, et al. Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. IV. Evidence for binding of IgA and IgM to secretory component in intestinal epithelium. *Gastroenterol* 1997 ; 73 : 1333-1339.
2. Brown WR, Kloppel TM. The liver and Ig A : immunological, cell biological and clinical implications. *Hepatol* 1989 ; 9 : 763-784.
3. Triandaf I, Mardare G, Pandele GI et al. Evoluţia hepatitei cronice persistente. *Rev Med Chir* 1980 ; 3 : 421-424.
4. Socken DJ, Simms ES, Nagy BR et al. Secretory component -dependent hepatic transport of IgA antibody-antigen complexes. *J Immunol* 1981 ; 127 : 316-319.
5. Dooley JS, Potter BJ, Thomas HC et al. A comparative study of the biliary secretion of human dimeric and monomeric IgA in the rat and in man. *Hepatol* 1982 ; 2 : 323-327.
6. Rank J, Wilson ID. Changes in IgA following varying degrees of biliary obstruction in the rat. *Hepatol* 1983 ; 3 : 241-247.
7. Derijck-Langendries A, Rits W et al. Neutralization toxin by rat bile secretory IgA antibodies. *Immunol* 4 : 601-603.
8. Fernandez-Tello DS, Frommel D. In vitro uptake of IgA complexes by Kupffer cells. *Liver* 1983 ; 3 : 71-78.
9. Newkirk MM, Klein MH, Katz A, et al. Estimation of polymeric IgA in human serum : an assay based on binding of radiolabeled human secretory component with applications in the study of IgA nephropathy IgA monoclonal gammopathy, and liver disease. *J Immunol* 1983 ; 130 : 1176-1181.
10. Schmucker DL, Gilbert R, Jones AL, et al. Effect of aging on the hepatobiliary transport of dimeric immunoglobulin A in the male Fischer rat. *Gastroenterol* 1985 ; 88 : 436-443.

EVALUAREA POTENŢIALULUI ANTIOXIDANT AL PRODUSULUI *MENTHAE LONGIFOLIAE FOLIUM* ŞI INFLUENŢA TRATAMENTULUI FITOSANITAR CU TOPSIN M ASUPRA ACESTUIA

Anca Miron[1], Clara Aprotosoaie[1], Monica Hăncianu[1], Violeta Tănăsescu[2], Ursula Stănescu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Farmacognozie
2 Grădina Botanică "Anastasie Fătu" Iaşi

STUDY ON THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF *MENTHAE LONGIFOLIAE FOLIUM* AND THE INFLUENCE OF PHYTOSANITARY TREATMENT WITH TOPSIN M ON THE ANTIOXIDANT ACTIVITY (Abstract): This study evaluated both the antioxidant activity of *Menthae longifoliae folium* and the influence of Topsin M (a pesticide which is widely used nowadays) upon the antioxidant activity of the drug. In this respect, there have been used leaves of *Mentha longifolia* (L.) Huds., both untreated and treated with Topsin M. The leaves were dried, powdered and extracted with aqueous methanol. Taking into account the fact that polyphenols, and especially flavonoids act as antioxidants, these compounds were quantified in the crude extracts. Both the capacity of inhibition of 15-lipoxygenase and the diphenylpicrylhydrazyl radical-scavenging capacity were also evaluated. The undergone study highlighted the fact that crude extracts of *Menthae longifoliae folium* had a good antioxidant activity; the extracts were active both as diphenylpicrylhydrazyl radical scavengers and as 15-lipoxygenase inhibitors. Treatment with Topsin M did not consistently influence the antioxidant activity of the drug. **Key words**: *MENTHA LONGIFOLIA* (L.) HUDS., TOPSIN M, 15-LIPOXYGENASE, DIPHENYLPICRYLHYDRAZYL RADICAL

Este bine cunoscut faptul că stresul oxidativ este implicat în numeroase stări patologice cum sunt afecţiunile cardiovasculare, cancerul, cataracta, bolile reumatice şi ale sistemului imun, precum şi în procesul de îmbătrânire. Aportul unor substanţe care au capacitatea de a "neutraliza" speciile reactive ale oxigenului şi/sau de a stimula sistemele antioxidante endogene poate preveni sau ameliora multe din afecţiunile menţionate anterior. Din acest grup de substanţe fac parte polifenolii de origine vegetală ale căror efecte antioxidante sunt frecvent superioare celor induse de vitaminele E şi C (1,2,3).

Literatura de specialitate semnalează proprietăţi antioxidante pentru fracţiunea polifenolică din frunzele speciei *Mentha longifolia* (L.) Huds.. Studii efectuate de Mimica-Dukic N. et al. (1999) au evidenţiat faptul că extractele alcoolice obţinute din frunzele speciei *Mentha longifolia* (L.) Huds., originare din Serbia, dezvoltă efecte antioxidante. Extractele alcoolice din *Menthae longifoliae folium* cresc potenţialul antioxidant la nivel hepatic; în plus, protejează hepatocitele de efectele toxice ale tetraclorurii de carbon (studii *in vivo*).

Aceste efecte au fost atribuite compuşilor fenolici din extractele respective: glicozidele luteolului şi apigenolului, acizii cafeic, cinamic şi clorogenic. Aceştia acţionează prin reducerea peroxidării lipidice iniţiate de radicalii liberi formaţi în prezenţa tetraclorurei de carbon, creşterea glutationului hepatic şi intensificarea activităţii superoxid-dismutazei (4).

În studiul de faţă ne-am propus evaluarea activităţii antioxidante a frunzelor speciei indigene *Mentha longifolia* (L.) Huds. (*Lamiaceae*, izmă de câmp, izmă de leac), precum şi a eventualelor modificări pe care tratamentul fitosanitar cu pesticide le induce asupra potenţialului antioxidant al produsului vegetal.

MATERIAL ŞI METODĂ

- **Produsul vegetal**

Produsul vegetal supus analizei a fost constituit din frunze recoltate în perioada înfloririi de pe culturi paralele realizate pe un lot experimental al Grădinii Botanice „Anastasie Fătu" din Iaşi. Plantele au fost stropite cu pesticidul Topsin M 70 PU (Oltchim S.A. Rm. Vâlcea în colaborare cu Sumitomo-Nippon Soda, Japan) în concentraţie de 0,1% în anul 2001 şi 0,4% în anul 2002. Atât de pe lotul martor, cât şi de pe lotul tratat, frunzele au fost recoltate anual în cursul lunii iulie (perioada de înflorire). Frunzele au fost uscate la temperatura camerei şi apoi pulverizate.

- **Reactivi şi substanţe etalon**

Clorură de aluminiu anhidră (BDH Chemicals Ltd Poole England), Rutin crist. extra pur (Merck), Tungstat de sodiu dihidrat - pentru analiză (Merck), Acid orto-fosforic pentru analiză (Merck), Acid cafeic (Merck), Cvercetol dihidrat (Carl Roth GmbH + Co 76185 Karlsruhe), Acid linoleic (Sigma, St. Louis, MO, USA), Lipoxigenază din soia tip 1-B (Sigma, St. Louis, MO, USA), Difenilpicrilhidrazil (Sigma, St. Louis, MO, USA), Dimetilsulfoxid (Riedel - de Haën®, Sigma, Aldrich Laborchemikalien GmbH, D-30926 Seelze), Alcool metilic - reactiv pentru analiză (Chimopar), Alcool etilic - reactiv pentru analiză (SC Reagents com. SRL).

- **Prepararea extractelor**

Frunzele, uscate şi pulverizate, au fost extrase la reflux, pe baia de apă la 60°C, cu alcool metilic 80% până la epuizarea materialului vegetal. Pentru fiecare probă, soluţiile extractive au fost reunite şi concentrate la sec la un rotavapor Büchi R-114 (la temperatură mai mică de 40°C şi sub presiune redusă).

- **Studiul chimic cantitativ**

A. Determinarea cantitativă a O-flavonozidelor

S-a realizat conform metodologiei descrise la monografia *Cynarae folium* din Farmacopeea Română ed. a X-a (5). Metoda se bazează pe faptul că O-glicozidele flavonice formează cu $AlCl_3$ complecşi interni, de culoare galben intens a cărei absorbanţă se determină la 430 nm. Pentru stabilirea curbei etalon s-a utilizat o soluţie metanolică de rutozidă (0,1 g/l).

B. Determinarea cantitativă a polifenolilor

S-a utilizat metoda descrisă la monografia *Cynarae folium* din Farmacopeea Română ed. a X-a (5). Metoda se bazează pe caracterul reducător al compuşilor polifenolici care, în mediu alcalin, reduc acidul fosfowolframic la oxizi de wolfram de culoare albastră a cărei absorbanţă se determină la 660 nm. Pentru stabilirea curbei etalon s-a utilizat o soluţie apoasă de acid cafeic (0,1 g/l).

Pentru măsurarea absorbanţelor a fost utilizat un spectrofotometru UV-VIS Jasco V-550 (Japan).

- **Evaluarea potenţialului antioxidant**

Pentru fiecare extract, s-au realizat câte trei diluţii în dimetilsulfoxid (DMSO) cu un conţinut de 10, 5 şi, respectiv, 2,5 mg extract/ml.

Ca martor pozitiv s-a folosit cvercetolul în concentraţie de 1,69 mg/ml DMSO.

A. Determinarea capacităţii de inhibare a 15-lipoxigenazei

S-a folosit tehnica descrisă de Lyckander şi Malterud (1992). Metoda se bazează pe faptul că, sub acţiunea 15-lipoxigenazei, din acizii graşi polinesaturaţi cu o structură

1,4-dienică se formează hidroperoxiacizi care prezintă un sistem de duble legături conjugate. Apariţia dublelor legături conjugate determină creşterea absorbanţei la 234 nm.

Pentru o anumită substanţă, capacitatea de inhibare a 15-lipoxigenazei (15-LO) este evaluată prin determinarea creşterii absorbanţei la 234 nm a amestecului de reacţie în prezenţa şi, respectiv, în absenţa acesteia (6).

B. Determinarea capacităţii de scavenger faţă de radicalul difenilpicrilhidrazil

S-a folosit tehnica descrisă de Malterud et al. (1993). Metoda se bazează pe faptul că, în prezenţa unui scavenger, radicalul difenilpicrilhidrazil (violet) se transformă în difenilpicrilhidrazină (galbenă); această reacţie este însoţită de scăderea absorbanţei la 517 nm.

Pentru o anumită substanţă, capacitatea de scavenger faţă de radicalul difenilpicrilhidrazil (DPPH) este evaluată prin scăderea absorbanţei la 517 nm după un anumit interval de timp de la adăugarea acesteia la soluţia radicalului (7).

Pentru măsurarea absorbanţelor s-a utilizat un spectrofotometru UV Shimadzu 160A prevăzut cu un schimbător de celule termostatat Shimadzu CPS240A (Shimadzu, Kyoto, Japan).

REZULTATE

Extractele din frunzele speciei *Mentha longifolia* (L.) Huds. au fost codificate după cum urmează: M.l.M2001 - extract hidrometanolic obţinut din frunze recoltate în anul 2001 din lotul martor; M.l.T2001 - extract hidrometanolic obţinut din frunze recoltate în anul 2001 din lotul tratat cu Topsin M 0,1%; M.l.M2002 - extract hidrometanolic obţinut din frunze recoltate în anul 2002 din lotul martor; M.l.T2002 - extract hidrometanolic obţinut din frunze recoltate în anul 2002 din lotul tratat cu Topsin M 0,4%.

Conţinutul în polifenoli (g acid cafeic/ 100 g extract) şi O-flavonozide (g rutozidă/ 100 g extract), precum şi totalul polifenolic (% polifenoli + % O-flavonozide) al extractelor din *Menthae longifoliae folium* sunt reprezentate grafic în fig. 1.

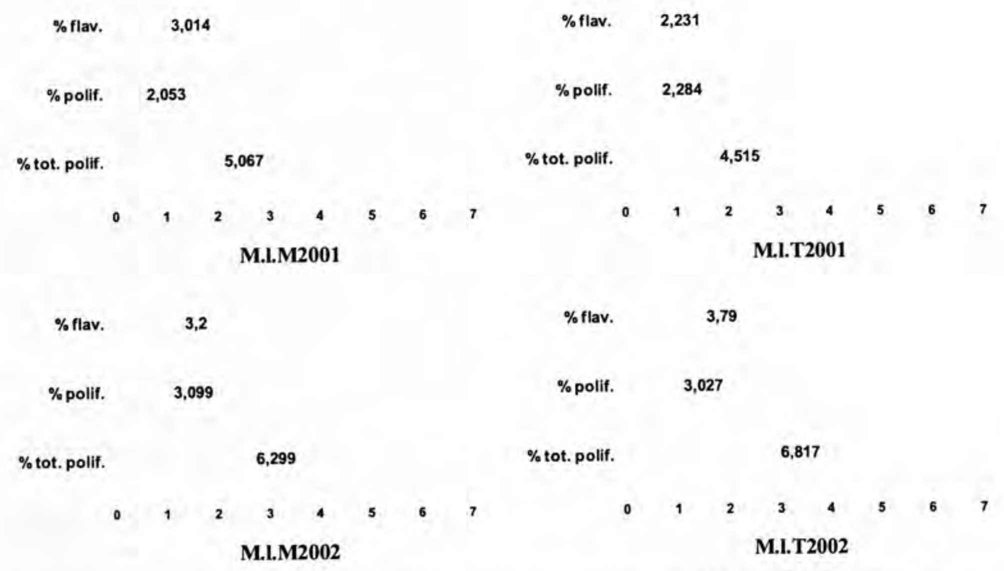


Fig. 1. Conţinutul în polifenoli şi O-flavonozide al extractelor din *Menthae longifoliae folium*

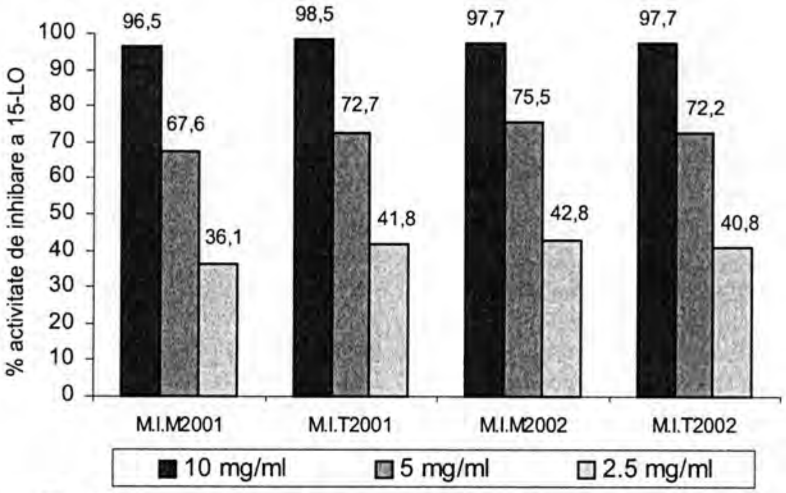


Fig. 2. Reprezentarea grafică a capacităţii de inhibare a 15-lipoxigenazei

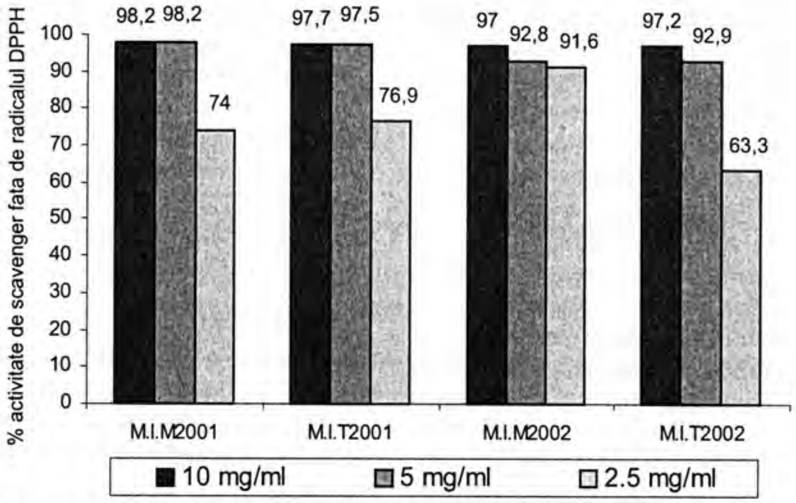


Fig. 3. Reprezentarea grafică a capacităţii de scavenger faţă de radicalul difenilpicrilhidrazil

Rezultatele obţinute la evaluarea capacităţii de inhibare a 15-lipoxigenazei sunt redate în fig. 2.

Pentru martorul pozitiv - cvercetol în concentraţie de 1,69 mg/ml - a fost determinată o activitate de inhibare a 15-lipoxigenazei de 90,4%.

Rezultatele obţinute la evaluarea capacităţii de scavenger faţă de radicalul difenilpicrilhidrazil sunt redate în fig. 3.

Pentru martorul pozitiv - cvercetol în concentraţie de 1,69 mg/ml - a fost determinată o activitate de scavenger faţă de radicalul difenilpicrilhidrazil de 100%.

DISCUŢII

Analiza cantitativă a polifenolilor a relevat faptul că M.l.T2001 are un conţinut mai mare cu 11,25% faţă de martorul corespunzător M.l.M2001. Conţinutul în polifenoli al extractului M.l.T2002 (3,027%)

nu diferă semnificativ de cel al martorului M.l.M2002 (3,099%).

Analiza cantitativă a O-flavonozidelor a evidenţiat un conţinut mai scăzut cu 25,98% pentru M.l.T2001 faţă de martorul corespunzător M.l.M2001; pentru M.l.T2002 s-a înregistrat o creştere a conţinutului în flavonozide cu 18,43% faţă de martorul M.l.M 2002.

Pentru extractul M.l.T2001, obţinut din proba tratată cu Topsin M în concentraţie de 0,1%, conţinutul în polifenoli totali (% polifenoli + % O-flavonozide) este mai scăzut cu 10,89% faţă de martorul corespunzător M.l.M2001, în timp ce pentru M.l.T 2002 s-a înregistrat o creştere cu 8,22% a conţinutului în polifenoli totali faţă de martorul său M.l.M2002 (fig. 1).

Studiul capacităţii de inhibare a 15-lipoxigenazei (fig. 2) a evidenţiat următoarele:

- intensitatea acţiunii extractelor testate variază în funcţie de concentraţie. Astfel, cea mai puternică activitate de inhibare a 15-lipoxigenazei s-a înregistrat pentru concentraţiile de 10 mg/ml ale tuturor extractelor testate; la concentraţiile de 5 şi 2,5 mg/ml activitatea de inhibare a 15-lipoxigenazei este semnificativ mai scăzută;
- pentru cele 10 mg de extract (M.l.M 2001, M.l.T2001, M.l.M2002, M.l.T2002) analizate, conţinutul în polifenoli totali (polifenoli + O-flavonozide) este de numai 0,4515-0,6817 mg, ceea ce reprezintă aproximativ 1/3 din cantitatea de cvercetol utilizată ca martor (1,69 mg). Aceasta înseamnă fie că polifenolii totali existenţi în extractele de mentă au o activitate antioxidantă de aproximativ 3 ori mai mare decât a cvercetolului, fie că, pe lângă polifenoli, la exprimarea efectului antioxidant participă şi alte componente existente în fitocomplexul extras (pledăm pentru cea de a doua explicaţie);
- la concentraţia de 10 mg/ml, între probele martor şi cele tratate există diferenţe nesemnificative de activitate; acestea devin mai evidente la concentraţiile de 5 şi 2,5 mg/ml.

Studiul capacităţii de scavenger faţă de radicalul difenilpicrilhidrazil (fig. 3) a evidenţiat următoarele aspecte:

- intensitatea acţiunii extractelor testate nu este influenţată semnificativ de concentraţie. Astfel, pentru acelaşi extract, concentraţiile de 10 şi 5 mg/ml dezvoltă efecte la fel de intense sau apropiate ca intensitate; diluţiile de 2,5 mg/ml sunt mai puţin active cu excepţia M.l.M2002 pentru care activitatea de scavenger faţă de radicalul difenilpicrilhidrazil este aproximativ aceeaşi pentru concentraţiile de 5 şi 2,5 mg/ml;
- la concentraţia de 10 mg/ml, toate extractele prezintă cea mai ridicată activitate de scavenger de radicali DPPH, aceasta fiind apropiată de cea exercitată de 1,69 mg/ml cvercetol;
- activitatea de scavenger a extractelor din probele tratate nu diferă semnificativ de cea a martorilor corespunzători (cu excepţia M.l.T2002 – concentraţia 2,5 mg/ml) deşi conţinutul în polifenoli totali al extractelor tratate diferă de cel al martorilor lor.

CONCLUZII

Pentru extractele din frunzele speciei *Mentha longifolia* (L.) Huds., atât netratate, cât şi tratate fitosanitar cu Topsin M în concentraţie de 0,1% şi 0,4%, studiul activităţii antioxidante a evidenţiat următoarele:

- extractele testate acţionează antioxidant prin ambele mecanisme, atât de scavenger de radicali liberi, cât şi prin inhibarea 15-lipoxigenazei;
- pentru toate extractele analizate, la concentraţia de 10 mg/ml, valorile activităţii de scavenger de radicali liberi nu diferă semnificativ de valorile activităţii de inhibare a 15-lipoxigenazei. La concentraţiile de 5 şi 2,5 mg/ml activitatea de inhibare a 15-lipoxigenazei scade. În ceea ce priveşte capacitatea de scavenger de radicali liberi, concentraţiile de 10 şi 5 mg/ml dezvoltă efecte la fel de intense sau apropiate ca intensitate; diluţiile de 2,5 mg/ml sunt mai puţin active (cu excepţia M.l.M 2002). Aceasta sugerează o activitate antioxidantă realizată, în primul rând, prin capacitatea de scavenger de radicali liberi şi, în al doilea rând, prin inhibarea 15-lipoxigenazei;
- atât activitatea de inhibare a 15-lipoxigenazei, cât şi capacitatea de scavenger faţă de radicalul difenilpicrilhidrazil sunt dependente de concentraţia extractului; cele mai intense efecte au fost înregistrate pentru concentraţiile de 10 mg/ml;
- tratamentul fitosanitar cu Topsin M nu influenţează semnificativ potenţialul antioxidant;
- se pare că activitatea antioxidantă a extractelor testate nu se bazează numai pe conţinutul în polifenoli şi flavone al acestora, la ea contribuind şi alte componente ale fitocomplexului. Astfel, proba M.l.T 2002, cu cel mai ridicat conţinut polifenolic - 6,817%, prezintă, la concentraţia de 10 mg/ml, acelaşi nivel de activitate antioxidantă cu cel al probei M.l.T2001 care conţine doar 4,515% polifenoli. Aceasta se explică prin faptul că, pe lângă polifenolii identificaţi şi determinaţi cantitativ, extractele mai conţin şi alte substanţe cu proprietăţi antioxidante cum sunt C-glicozide flavonice (vitexină, orientină), componente volatile (timol, carvacrol), cumarine, precum şi substanţe lipsite de efecte antioxidante sau care diminuă potenţialul antioxidant al extractelor. De asemenea, intensitatea şi mecanismul acţiunii antioxidante sunt influenţate şi de raporturile cantitative dintre aceste componente.

BIBLIOGRAFIE

1. Ames BM. Dietary carcinogens and anticarcinogenous; oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983; 221: 1256-1263.
2. Wang H, Nair MG, Strasburg GM, Booren AM, Gray JI. Antioxidant Polyphenols from Tart Cherries (*Prunus cerasus*). *J Agric Food Chem* 1999; 47: 840-844.
3. Shahidi F, Chavan UD, Naczk M, Amarowicz R. Nutrient Distribution and Phenolic Antioxidants in Air-Classified Fractions of Beach Pea (*Lathyrus maritimus* L.). *J Agric Food Chem* 2001; 49 (2): 926-933.
4. Mimica-Dukic N, Popovic M, Jakovljevic V, Szabo A, Gašic O. Pharmacological studies of *Mentha longifolia* phenolic extracts. II. Hepatoprotective activity. *Pharmaceutical Biology* 1999; 37 (3): 221-224.
5. *** *Farmacopeea Română* ed. a X-a. Bucureşti: Ed. Medicală, 1993, 334-335.
6. Lyckander IM, Malterud KE. Lipophilic flavonoids from *Orthosiphon spicatus* as inhitors of 15-lipoxygenase. *Acta Pharm Nord* 1992; 4: 159-166.
7. Malterud KE, Farbrot TL, Huse AE, Sund RB. Antioxidant and radical scavenging effects of anthraquinones and anthrones. *Pharmacology* 1993; 47 (suppl 1): 77-85.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

ALIMENTE MODIFICATE GENETIC AVANTAJE ŞI RISCURI ASUPRA SĂNĂTĂŢII ORGANISMULUI UMAN

Lorena Filip[1], Doina Miere[1], L.L. Indrei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Chimie sanitară
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Igiena Alimentaţiei

GENETICALLY MODIFIED FOODS. ADVANTAGES AND HUMAN HEALTH RISKS (Abstract) : One of the most important issue with which the mankind is confronting now is related to the quantitatively as well as qualitatively assurance of the food supply necessary for human species existence. In this context, by means of genetic engineering, modified genetic organisms were obtained. In the first stage, plant crops with high productivity and resistant against diseases and pests were obtained. After that, food products having modified organoleptic properties and high nutrition values were produced. The main problem concerning the long-term consumption of these products is their toxicity, which until now was not confirmed or denied. For this reason, tests are necessary to be made in order to stipulate and prevent these effects. **Key words** : GENETICALLY MODIFIED FOODS, HEALTH RISKS

Aplicaţiile geneticii sunt foarte variate, ingineria genetică permiţând obţinerea unor noi alimente cu proprietăţi nutritive mult îmbunătăţite.Prin transferul de gene de la o specie la alta, prin tehnica ADN-ului recombinat, s-au obţinut organisme modificate genetic (notate prescurtat OMG) cu aplicabilitate într-o primă etapă în agronomie apoi şi în industria alimentară. Prin intermediul OMG-urilor s-a reuşit să se obţină alimente vegetale şi animale modificate genetic cum ar fi : culturi de cereale cu mare productivitate, rezistene la boli şi dăunători, culturi rezistente la diverşi factori de mediu, alimente transgenice cu proprietăţi organoleptice modificate dar şi cu conţinut crescut în proteine specifice, în acizi graşi nesaturaţi w-3, în vitamine şi minerale, cu o valoare nutritivă ridicată. În acest mod s-a încercat să se asigure un echilibru între cantitatea si calitatea hranei.

Problema care se ridica privind extinderea utilizării alimentelor obţinute prin transgeneză şi consumul lor, pe termen lung, este legată de riscurile potenţiale pentru sănătatea umană. Este vorba de efectele toxice şi cele alergenice. De asemenea, se are în vedere şi impactul asupra mediului, asupra ecosistemului. Ca urmare există avantaje şi dezavantaje în ceea ce priveşte consumul de alimente transgenice.

AMELIORAREA CALITĂŢII NUTRITIVE ALE ALIMENTELOR

Prin utilizarea organismelor modificate genetic există posibilitatea ameliorării calităţilor organoleptice şi a securităţii alimentare. Acest lucru este concretizat prin cercetări privind ameliorarea texturii, gustului, savorii, conservării alimentelor, dar şi printr-o reducere a prezenţei unor substanţe cu efecte indezirabile şi toxice, a unor substanţe antinutritive. De asemenea, s-a încercat o creştere a densităţii nutriţionale a alimentului, concomitent cu o diminuare a valorii energetice. În acest sens s-a modificat calitatea proteinelor, lipidelor, glucidelor din alimente precum şi a conţinutului în fibre, vitamine şi săruri minerale.

Prin transgeneză, datorită potenţialului extraordinar şi datorită performanţei tehnicilor utilizate se poate interveni în vederea ameliorării proprietăţilor nutriţionale ale produselor alimentare, mai ales ca transferul de gene nu este condiţionat de tipul speciilor donatoare sau receptoare. Astfel, genele unei plante pot fi transferate unui organism animal sau invers. De asemenea, se pot transfera gene şi de la microorganisme : bacterii, virusuri în genomul vegetal sau animal. Ca urmare transgeneza nu ne limiteaza doar la ameliorarea unei singure trăsături prezente la o singură specie.

Cea mai utilizată metodă de obţinere a OMG-urilor este tehnologia ADN-ului recombinat care constă din prelevarea, de la organismul donor, a genei care interesează şi introducerea ei într-o molecula de AND străin, care devine vector purtător, urmată de inserarea întregii molecule de AND în molecula organismului gazdă (fig. 1).

Practic la ora actuală există numeroase posibilităţi de a ameliora calitatea produselor alimentare ceea ce permite o îmbunătăţire a compoziţiei în materia primă alimentară ducând astfel la obţinerea unui echilibru cât mai bun în ceea ce priveste valoarea nutiţională.

Cele mai multe cercetări s-au facut în domeniul plantelor. Primul produs alimentar provenit din plante modificate genetic a fost pasta de tomate produsă din legume al căror proces de coacere a fost modificat, acest produs se comercializează începând cu anul 1994. De altfel se constată că în ultimii 10 ani s-au mărit de la an la an suprafeţele cultivate cu soia, porumb, bumbac, cartof , rapiţă. Cele mai mari cultivatoare de plante modificate genetic sunt SUA, Argentina, Canada şi China. Se pare că în viitor organismele modificate genetic vor deţine ponderea în agricultură, iar produsele derivate vor fi în număr tot mai mare prezente pe piaţa de consum din ţările în curs de dezvoltare. Probabil că prin utilizarea alimentelor modificate genetic se va putea rezolva una din cele mai acute probleme din ţările subdezvoltate - lipsa hranei.

În domeniul vegetal se înregistrează un mare număr de aplicaţii cum ar fi .

- modificarea proteinelor prin creşterea concentraţiei unor aminoacizi esenţiali cum ar fi de exemplu lizina, care este un aminoacid esenţial dar care este deficitar în compoziţia cerealelor, precum şi inhibarea sintezei unor proteine care provoacă alergii, cum ar fi cele din alune şi soia.
- modificarea lipidelor prin introducerea unor gene de desaturare în plantele oleaginoase, pentru a creşte proporţia de

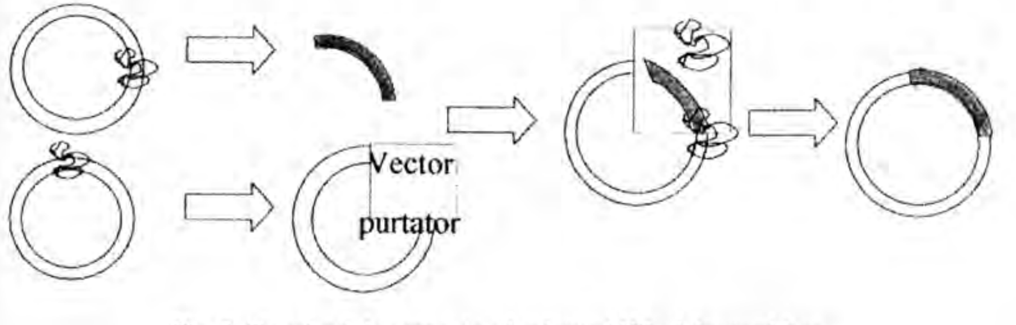


Fig. 1. Transferul de gene prin tehnologia AND-ului recombinat

acizi graşi nesaturaţi w-3 al căror consum regulat poate fi asociat cu un risc cardiovascular mai scăzut.

- modificarea glucidelor privind conţinutul în zahăr, fibre dar şi a raportului amiloză/amilopectină din compoziţia amidonului.
- modificarea conţinutului în vitamine cum ar fi în cazul legumelor îmbogăţite în vitamine A şi E obţinute prin introducerea de gene structurale sau reglatoare care duc la o creştere a conţinutului în enzime de catalizare a biosintezelor tocoferolilor, carotenoidelor sau a flavonoidelor. O altă metodă ar fi scăderea concentraţiei unor enzime precum polifenol oxidaza sau ascorbat oxidaza care degradează anumiţi micronutrienţi în special în timpul prelucrării.
- diminuarea conţinutului în fitaţi în diverse cereale, cu scopul de a ameliorara disponibilitatea calciului, magneziului, fierului sau zincului.

Prin aceste modificări se încearcă asigurarea unui aport optim de substanţe nutritive prin alimente de natură vegetală. O aplicaţie foarte interesantă o reprezinta „orezul auriu" (golden rice). Majoritatea consumatorilor de orez, aproape 800 de milioane de persoane, provin din zone sărace, din ţări subdezvoltate unde orezul reprezintă principala sursa de hrană. Aceste persoane sunt afectate de carenţe în vitamina A. S-a încercat încurajarea unui consum mai ridicat de morcovi, dar rezultatele obţinute sunt departe de a rezolva aceasta problemă. Prin metoda transgenezei s-a introdus, în endospermul bobului de orez, o genă care să permită sinteza de b-caroten, astfel ca s-a produs o creştere a conţinutului de carotenoide în orez.

Pe lângă carenţa în vitamina A, datorită deficitului nutriţional, populaţiile sărace suferă şi de anemie – o boală foarte răspândită pe plan mondial, afectând peste 3 miliarde de persoane. Orezul conţine un factor care inhibă fixarea fierului având o concentraţie scăzută în fier. Prin transgeneză s-a reuşit diminuarea conţinutului în factori de inhibare a fixării fierului şi creşterea concentraţiei unei polipeptide care favorizează absorbţia lui la nivel intestinal. Ca urmare rezultatul a fost surprinzător: s-a înregistrat o creştere spectaculoasă a concentraţiei fierului.

Prin cercetări efectuate asupra „orezului auriu" s-a putut obţine şi o îmbogăţire cu proteine pentru a atenua carenţele proteice. Se continua cercetările în vederea creşterii conţinutului de vitamina E. Practic prin consumul de orez auriu s-ar putea elimina o problemă destul de gravă şi anume malnutriţia.

În cazul produselor animale situaţia este total diferită, deoarece animalele prezintă sisteme de apărare şi de reglare specifice, mai elaborate decât plantele. Obiectivele nutriţionale privind ameliorarea alimentului de natură animală au în vedere mai mult modificări asupra produselor de natură animală cum ar fi oul sau laptele. S-au obţinut modificări ale compoziţiei în acizi graşi a grăsimilor de natură animală din ouă şi lapte. Printre aplicaţiile transgenezei cităm modificarea hormonului de creştere, pentru a favoriza dezvoltarea anumitor ţesuturi insuficient dezvoltate, ameliorarea calităţii laptelui, inclusiv eliminarea proteinelor alergenice şi modificarea unor proteine specifice: lactoferina, imunoglobulinele, alfalactalbumina. De asemenea, obţinerea unei producţii de lapte cu compoziţie asemănătoare laptelui de mamă (uman) pentru hrănirea sugarilor, reducerea conţinutul în lactoză precum şi modificarea lipidele din lapte reprezintă un alt obiectiv important. O aplicaţie interesantă o reprezintă producerea de peşte transgenic ca sursă alimentară pentru organismul uman. La ora actuală există o singură companie cunoscută în lume „Aqua Bounty Canada Incorporated" care produce şi comercializează peşte transgenic. Primele cercetări s-au efectuat asupra producţiei de somon de Atlantic. Acest somon, genetic modificat poate creşte mult mai rapid decât somonul clasic. Aceasta a fost posibil prin introducerea unei gene modificate a unui hormon de creştere, în genomul somonului. Ca urmare somonul transgenic poate creşte de 5 sau 6 ori mai rapid în decursul primului an de viaţa, ajungând până la 4 kg în 24 de luni, în timp ce somonul clasic poate atinge această greutate în 3 ani. Avantajele obţinerii peşteleui transgenic ţine numai de creşterea randamentului de producţie piscicolă .

RISCURILE CONSUMULUI DE ALIMENTE TRANSGENICE

Potenţialul nociv al alimentelor modificate genetic asupra organismului uman nu este pe deplin cunoscut probabil şi datorită faptului că nu există date care să confirme sau să infirme acest lucru. Pe termen lung consecinţele asupra stării de sănatate a consumatorilor pot fi doar prevăzute şi rămâne de văzut în ce proporţie aceste efecte negative se vor manifesta sau nu. Aplicaţiile alimentare ale OMG-urilor sunt prost percepute de către consumatori pentru că nu prezintă caracteristici care să fie apreciate. Se pare însă că indiferent de consecinţe, OMG-urile vor cunoaşte o şi mai mare aplicabilitate în domeniul alimentar, dezvoltarea lor fiind inevitabilă în acest moment, reprezentând singura modalitate de a asigura hrana necesară existenţei speciei umane în condiţiile unei creşteri demografice spectaculoase.

Anumite riscuri sunt într-un fel cunoscute sau cel puţin se pot prevedea ca fiind rezultatul efectelor directe ale introducerii transgenei, precum şi rezultate din prezenţa şi activitatea produşilor de expresie a genei transferate. Problema devine complexă pentru că în unele cazuri pot apărea efecte neaşteptate care nu au fost manifestate sau cercetate anterior. Riscurile aşteptate sunt toxicitatea şi alergenicitatea.

Există patru niveluri de risc şi anume:

- riscul genetic legat de natura secvenţelor inserate
- toxicitatea proteinei străine exprimate
- efecte secundare legate de activitatea proteinei exprimate
- efecte indirecte, neasteptate, neidentificate, legate de inserţia genelor străine.

Riscul genetic legat de natura secvenţelor inserate

Primul risc se referă la inserţia unei construcţii genetice care conţine secvenţe ce codează proteina de interes împreună cu fragmente străine ce pot prezenta un potenţial pericol pentru sănătate. Consituie de asemenea un risc pentru siguranţa alimentară transferul de gene care conferă rezistenţă plantelor la antibiotice, riscul fiind de transfer orizontal al rezistenţei la antibiotice la microorganismele din tubul digestiv al consumatorului.

Efectele toxice ale proteinelor străine exprimate

S-au efectuat o serie de cercetări *in vitro* pentru a pune în evidenţă proteine toxice utilizând analogia de structură cu toxine cunoscute şi cu stabilitatea chimică a proteinei străine exprimate. Aceste teste însă nu simulează corect condiţiile fiziologice şi nici nu iau în considerare efectul matricei alimentare care este asociată cu proteina exprimată ce se evaluează.

Cel mai important risc care ar trebui luat în considerare în cazul consumului de alimente provenite din OMG-uri este riscul alergic, mai ales că incidenţa alergiilor alimentare este în creştere. Dacă se transferă o genă care codează un alergen este foarte probabil ca organismul transgenic să exprime proteina exogenă cu potenţialul său alergenic. Asa s-a întâmplat când s-a încercat să se introducă albumina 2S a nucii braziliene în soia, cu scopul creşterii valorii biologice a plantei de soia, prin îmbogăţirea cu metionină şi cisteină. Se cunoaşte faptul că prin consumul de nucă braziliană pot apărea alergii, proteina respectivă şi-a păstrat proprietatea de alergen şi atunci când a fost exprimată în soia transgenică exact ca şi în nuca braziliană.

Cea mai frecventă situaţie este însă atunci când transgena provine de la un organism a cărui alergenicitate nu a fost niciodată evidenţiată. În acest caz, evaluarea alergenicităţii devine o problemă foarte complexă şi constă în compararea unor fragmente structurale ale proteinelor exprimate cu secvenţe din structura unor alergeni cunoscuţi.

Un alt aspect ia în considerare proprietăţile fizico-chimice ale proteinelor exprimate. Cu cât o proteină este mai stabilă şi mai rezistentă la hidroliză în procesul de digestie cu atât vor fi mai multe şanse ca ea să fie absorbită intactă şi să-şi manifeste imunoreactivitatea. De asemenea o proteină labilă are şanse foarte mici de a-şi manifesta această proprietate.

Efectele secundare legate de activitatea proteinei exprimate

Aceste efecte se pot datora metaboliţilor rezultaţi din activitatea proteinei noi exprimate. De exemplu, la plantele care prezintă rezistenţă la ierbicide se poate produce o acumulare a unor produse de degradare a ierbicidului sau a altor produse fitosanitare al căror metabolism utilizează aceeaşi cale enzimatică.

Efectele indirecte legate de inserţia genei

Sunt efecte neaşteptate, neidentificate, care pot fi consecinţa faptului că punctul de inserţie al transgenei în genom este aleatoriu, necontrolat, ceea ce ar putea duce la interferarea cu funcţionarea altor gene. Consecinţele ar putea fi creşterea concentraţiei unor compuşi toxici si apariţia fenomenului alergic.

CONCLUZII

Alimentele modificate genetic reprezintă un mare succes al ingineriei genetice. Importanţa asigurării hranei, atât din punct de vedere calitativ cât şi cantitativ, pentru întreaga populaţie a globului, reprezintă un obiectiv greu de realizat în ţările sarace dar şi în cele puternic dezvoltate. Prin utilizarea alimentelor modificate genetic se preconizează îmbunătăţirea calităţii alimentelor.

Cu toate riscurile potenţiale care pot apărea datorită consumului de astfel de alimente, beneficiul pe care îl aduc în nutriţie este esenţial, contribuind în acest fel la creşterea calitătii vieţii şi asigurarea stării de sănătate a organismului uman.

BIBLIOGRAFIE

1. Basdevant A, Laville M, Lerebours E. *Traite de nutrition clinique de l'adulte.* Paris : Flammarion Medecine-Sciences, 2002, 685-691.
2. Nicolau A. Alimente modificate genetic în scopuri nutriţionale. *Buletinul AGIR*, 2003 ; 3 : 85-89.
3. Domingo VJL. Health Risks of GM Foods : Many Opinions but Few Data. *Science* 2000 ; 288 : 1748-1749.
4. Wolfenbarger LL, Phifer PR. The Ecological Risks and Benefits of Genetically Enginered Plant. *Science* 2000 ; 290 : 2088-2094.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

DISTRIBUŢIA PE ZONE A TOXIINFECŢIILOR ALIMENTARE ÎN MUNICIPIUL TIMIŞOARA, ÎN PERIOADA 2002-2003

Cristina Petrescu, Adriana Ramona Istodorescu, Oana Suciu,
Sorina Doroftei, Brigitha Vlaicu, T.R. Olariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
Disciplina de Igienă

DISTRIBUTION AREAS OF THE FOOD BORNE DISEASES IN TIMIŞOARA COUNTY, IN THE PERIOD 2002-2003 (Abstract) : In the study we wanted to reveal the distribution of the food borne diseases in Timişoara county, in the period of time 2002-2003. As material we used a sample formed from 142 patients with admissions in the "Victor Babeş" Infectious Diseases Hospital Timişoara, Romania, and the method, epidemiological longitudinal descriptive inquiry, consisted in data registration of the primary evidences (observation files) of the patients. The obtained results revealed : the greater incidence of the food borne diseases in male than female sex ; the highest incidence at the age group 15-44 years ; the main causal agent as Salmonella group D followed by group B ; the greatest frequencies of the food borne diseases in the areas Lipova, Circumvalatiunii and Students Complex of Timişoara. As conclusion, it can be affirmed that food borne diseases are a problem for Timişoara, and for the most cases the causal agent has not been identified. **Key words** : FOOD BORNE DISEASES, RECEPTIVE POPULATION, EXPOSED AREAS

Toxiinfecţiile alimentare sunt boli cu evoluţie acută care apar sporadic sau epidemic în urma ingestiei unor produse alimentare în care s-au dezvoltat bacterii, toxine sau metaboliţi toxici bacterieni sau micotici, caracterizate clinic printr-o simptomatologie de gastroenterocolită, cu debut brutal şi fenomene toxice generale (1).

Orice microorganism care contaminează un aliment poate determina o toxiinfecţie alimentară când se află într-o cantitate suficient de mare sau când secretă o anumită cantitate de toxină (2).

Toxiinfecţiile alimentare apar tot timpul anului, dar incidenţa maximă este vara, anotimpul călduros fiind un factor favorabil pentru dezvoltarea optimă a germenilor (3).

În România cei mai frecvent implicaţi germeni în etiologia toxiinfecţiilor alimentare sunt Salmonella (60%) şi stafilococii enterotoxici (4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un eşantion format din 142 bolnavi internaţi cu toxiinfecţii alimentare, în Spitalul de Boli Infecţioase "Victor Babeş" din Timişoara, în perioada 2002-2003. Metoda de lucru a fost ancheta epidemiologică longitudinală descriptivă retrospectivă, cu utilizarea evidenţelor primare (foile de observaţie) ale Clinicii de Boli Infecţioase. S-a investigat distribuţia toxiinfecţiilor alimentare pe sexe, pe grupe de vârstă şi agent cauzal în diferite cartiere ale Municipiului Timişoara.

REZULTATE

În cadrul eşantionului ales pentru studiu, bărbaţii au fost afectaţi în proporţie de 53.52% iar femeile în proporţie de 46.48%,

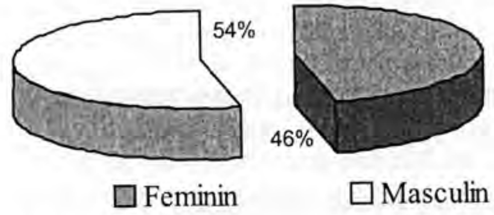


Fig. 1. Distribuţia (%) pe sexe a toxiinfecţiilor alimentare

frecvenţa uşor crescută la bărbaţi fiind specificată şi în literatura de specialitate (5) (fig. 1).

Distribuţia pe grupe de vârstă a pacienţilor cu toxiinfecţii alimentare a fost următoarea: 61,97% - 15-44 ani; 27,46% - 45-64 ani; 7,75% - peste 65 ani; 2,82% - între 1-14 ani. Populaţia cea mai afectată de toxiinfecţiile alimentare este populaţia activă (6). Menţionăm că la grupa de vârstă 0-1 an nu a fost înregistrat nici un caz de toxiinfecţie alimentară (fig. 2).

La un număr foarte mare de pacienţi nu a fost identificat agentul etiologic (78,18%). La persoanele la care s-a identificat agentul cauzal, toxiinfecţiile alimentare au fost produse cel mai frecvent de Salmonella grup D (8,45%), Salmonella grup B (4,93%) şi *Shigella flexneri* (4,22%) (fig. 3)(7).

Zonele în care au fost întâlnite cel mai frecvent toxiinfecţiile alimentare au fost:

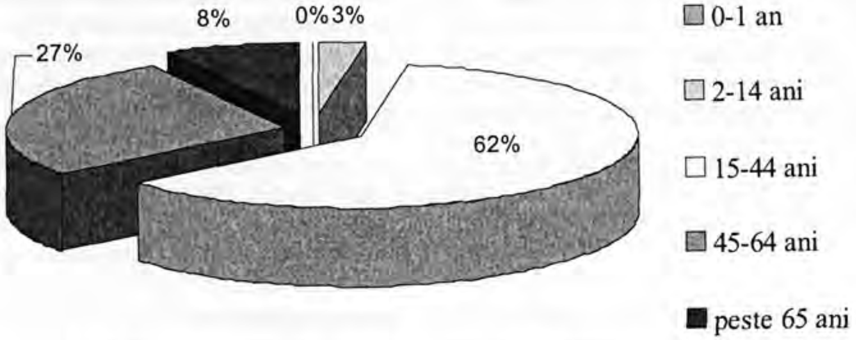


Fig. 2. Distribuţia (%) pe grupe de vârstă a toxiinfecţiilor alimentare

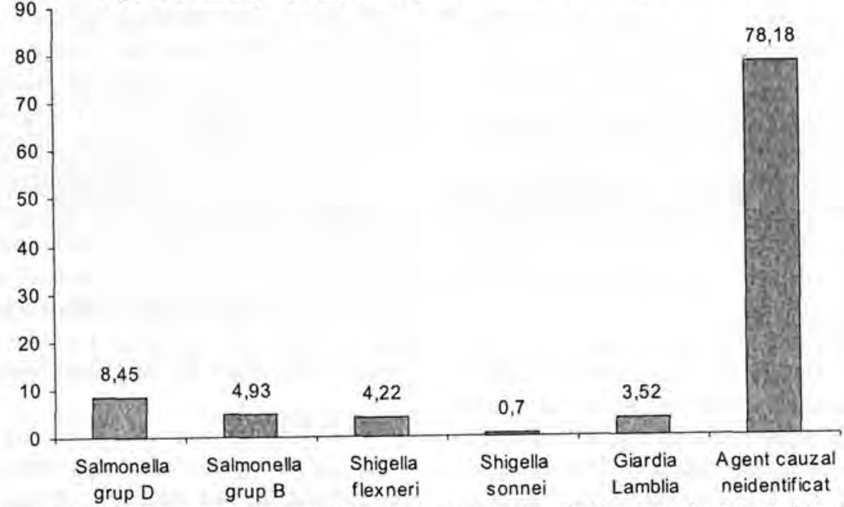


Fig. 3. Distribuţia (%) toxiinfecţiilor alimentare în funcţie de agentul etiologic identificat

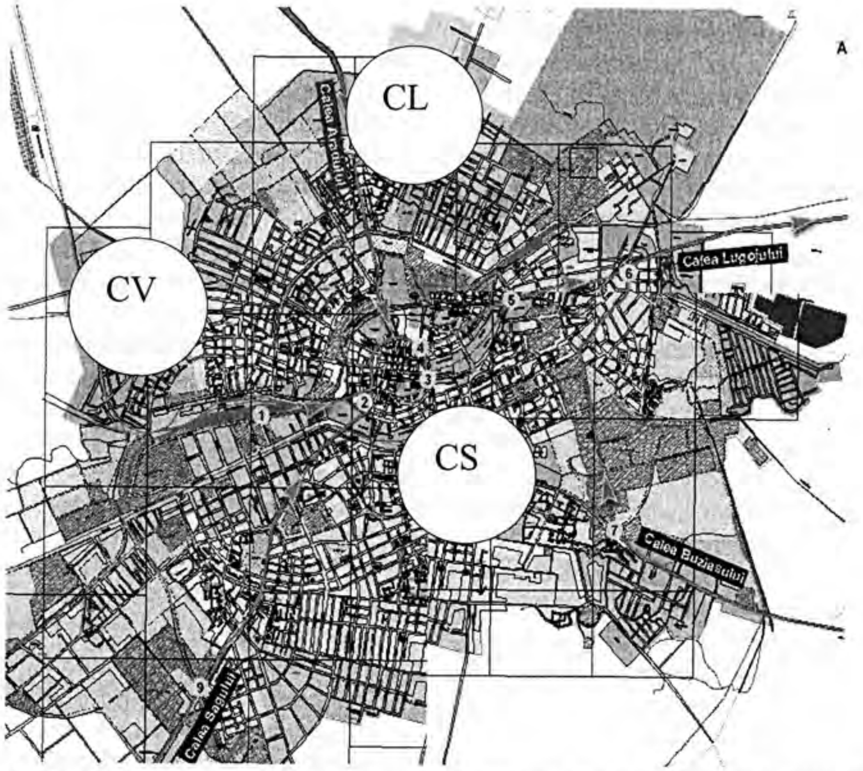


Fig. 4. Cartierele cu cea mai crescută frecvenţă de apariţie (%) a toxiinfecţiilor alimentare în Timişoara: Circumvalaţiunii (CV), Calea Lipovei (CL) şi Complexul Studenţesc (CS)

Lipova (11,26%), Circumvalaţiunii (9,86%), Complexul studenţesc (8,45%) (fig. 4).

O frecvenţă moderată a toxiinfecţiilor alimentare a fost înregistrată în cartierul Elisabetin şi Fabric (7,05%), Calea Aradului (6,33%), Fratelia şi Ghiroda (5,64%).

Cea mai redusă frecvenţă de apariţie a toxiinfecţiilor alimentare a fost întâlnită în cartierele Plopi şi Mehala (0,70%), Freidorf şi Crişan (1,40%), Odobescu, Giroc şi Ciarda Roşie (2,12%).

În Calea Lipovei şi Complexul Studenţesc distribuţia toxiinfecţiilor alimentare pe sexe a fost egală (5,63% femei, 5,63% bărbaţi - Calea Lipovei; 4,22% femei, 4,22% bărbaţi - Complexul Studenţesc).

Cele mai multe cazuri de toxiinfecţii întâlnite la femei (7,04%) au fost înregistrate în zona Circumvalaţiunii, în timp ce bărbaţii din această zonă au fost afectaţi în proporţie de doar 2,81%. Luând în considerare doar persoanele cu toxiinfecţii alimentare, repartiţia pe sexe a fost: 50% femei, 50% bărbaţi în Calea Lipovei şi Complexul Studenţesc şi 72% femei, 28% bărbaţi în zona Circumvalaţiunii.

De asemenea, o frecvenţă relativ crescută a toxiinfecţiilor alimentare la femei a fost întâlnită în zonele Fabric şi Fratelia (4,22%), iar la bărbaţi în cartierele Elisabetin, Aradului (4,22% respectiv 4,92%).

O frecvenţă redusă a toxiinfecţiilor alimentare la femei a fost întâlnită în cartierele Mehala, Crişan, Odobescu, Giroc, Ciarda Roşie (0,7%), iar la bărbaţi în zonele Plopi, Crişan şi Blaşcovici (0,7%). Nu au fost înregistrate cazuri de toxiinfecţii alimentare la femei în zonele Ronaţ, Steaua, Freidorf şi Plopi, iar în Cartierul Mehala nici un bărbat nu a prezentat toxiinfecţii alimentare.

Cea mai mare frecvenţă a toxiinfecţiilor alimentare a fost înregistrată la grupa de vârstă 15-44 ani, în zonele : Lipova (9,86%), Complexul studenţesc (7,74%), Circumvalaţiunii şi Elisabetin (4,93%), Fabric şi Ghiroda (4,22%).

O frecvenţă moderată a cazurilor de toxiinfecţii alimentare a fost întâlnită la grupa de vârstă 45-64 ani în zonele : Circumvalaţiunii şi Soarelui (2,81%), Elisabetin, Fabric, Cetate şi Iosefin (2,11%). Cele mai frecvente cazuri de toxiinfecţii alimentare s-au înregistrat la grupa de vârstă 2-14 ani în zonele Fratelia, Fabric (0,7%), 15-44 ani - Plopi, Mehala, 45-64 ani - Freidorf, Ciarda Roşie (0,7%). La grupa de vârstă 0-1 an nu s-a înregistrat nici un caz.

Toxiinfecţiile alimentare produse de Salmonella grup B au fost cel mai frecvent întâlnite în zonele cu risc crescut de producere (8) (Lipova, Circumvalaţiunii, Complex studenţesc, Calea Aradului - 1,40%). Procentele cele mai ridicate privind agentul etiologic neidentificat s-au înregistrat în aceste 3 zone (Lipova - 8,46%, Circumvalaţiunii - 8,36% şi Complex Studenţesc - 4,25%). În cartierele Lipova şi Zona Soarelui s-au întâlnit toxiinfecţii alimentare produse de Salmonella grup D (1,40%). Este de remarcat faptul că Salmonella grup D este germenul cel mai des incriminat în producerea toxiinfecţiilor în majoritatea zonelor Municipiului Timişoara.

De asemenea, toxiinfecţiile alimentare produse de *Shigella flexneri* au fost întâlnite în cartierele Circumvalaţiunii, Complexul studenţesc, Calea Aradului (1,40%).

Frecvenţa îmbolnăvirilor produse de *Giardia Lamblia* nu este aşa de ridicată cum ne-am fi aşteptat şi apare doar în câteva cartiere : Complexul Studenţesc, Elisabetin, Cetate, Bucovina, Ion Ionescu de la Brad (0,70%).

CONCLUZII

Frecvenţa toxiinfecţiilor alimentare urmărită pe sexe şi grupe de vârstă la eşantionul luat în studiu a arătat frecvenţa uşor crescută a acestora la sexul masculin şi predominenţa la grupa de vârstă 15-44 ani.

În marea majoritatea cazurilor (78,18%) nu a fost identificat agentul etiologic. Dintre germenii identificaţi, Salmonella grup D s-a situat pe primul loc ca frecvenţă, fiind urmată de Salmonella grup B. Un alt germene incriminat în producerea toxiinfecţiilor alimentare a fost Shigella. Aceste rezultate sunt relative datorită procentului crescut de cazuri cu agent etiologic neidentificat.

Cartierele cu frecvenţa cea mai crescută a toxiinfecţiilor au fost : Lipova, Circumvalaţiunii şi Complexul studenţesc. O frecvenţă moderată a toxiinfecţiilor alimentare a fost întâlnită în cartierele Elisabetin, Fabric şi Aradului.

Distribuţia pe sexe a cazurilor de toxiinfecţii urmărită în zonele cu frecvenţă crescută de producerea acestora (Calea Lipovei şi Complexul studenţesc) a fost egală. O frecvenţă crescută a toxiinfecţiilor la femei a fost înregistrată în zona Circumvalaţiunii.

Grupa de vârstă 15-44 ani a fost cea mai afectată de prezenţa toxiinfecţiilor alimentare în zonele cu frecvenţă crescută de apariţie a acestora. O frecvenţă moderată a cazurilor a fost înregistrată la grupa de vârstă 45-64 de ani. Nu s-au înregistrat cazuri de toxiinfecţie la grupa de vârstă 0-1 an.

Agenţii etiologici ai toxiinfecţiilor ai toxiinfecţiilor alimentare produse în zonele cu frecvenţă crescută de apariţie a acestora (Lipova, Circumvalaţiunii, Complexul studenţesc) au fost Salmonella grup B, Salmonella grup D, *Shigella flexneri*. Agentul cauzal predominant în majoritatea zonelor cu toxiinfecţii alimentare din Municipiul Timişoara a fost Salmonella grup D.

PROPUNERI

Pe baza rezultatelor obţinute facem următoarele propuneri pentru evitarea apariţiei şi extinderii toxiinfecţiilor alimentare :

- respectarea şi dezvoltarea metodologiei de identificare a agentului cauzal şi a sursei unei toxiinfecţii alimentare (efectuarea anchetei epidemiologice).
- funcţionarea unităţilor alimentare în condiţii igienice, în conformitate cu normele sanitare în vigoare ;
- transportul alimentelor cu mijloace de transport adecvate şi în condiţii optime de igienă ;
- manipularea produselor alimentare de către personal sănătos, supus controlului medical periodic şi cu echipamentul de protecţie necesar ;
- respectarea condiţiilor de igienă de către consumatori în momentul alegerii produsului dorit ;
- urmărirea lanţului epidemiologic în condiţiile producerii unei toxiinfecţii alimentare ;
- realizarea cu ajutorul massmediei a educaţiei sanitare a populaţiei cu privire la respectarea regulilor elementare de igienă individuală şi a alimentaţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Dumitraşcu D. *Intoleranţe şi agresiuni alimentare.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1984.
2. Enescu I. *Intoxicaţii cu alimente de origine animală şi prevenirea lor.* Bucureşti : Ed. Ceres, 1986.
3. Lawrence M, Stephen JM, Maxine AP. *Medical Diagnostic and Treatment.* 14th ed. 2001
4. Mănescu S. *Tratat de Igienă.* Vol. II. Bucureşti : Ed. Medicală, 1985
5. Nestorescu N, Popovici M. *Toxiinfecţiile alimentare.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1989.
6. Râpeanu M. *Toxicoze induse de toxinele animale.* Bucureşti : Ed. Ceres, 1988.
7. Stănescu D. *Curs de boli infecţioase.* Timişoara : Lito UMF, 1999.
8. Ureche R, Bedő K. *Igiena alimentaţiei.* Târgu Mureş : Lito UMF, 1996.

NOUTĂŢI

INFECŢIILE ÎN PERIOADA COPILĂRIE ŞI RISCUL DE NEUROBLASTOM

Neuroblastomul este cea mai frecventă neoplazie la copii, dar etiologia sa este încă neelucidată. A fost emisă ipoteza că infecţiile care afectează sistemul imunitar ar putea fi implicate în etiologia neoplaziilor la copii, în special a leucemiei, dar rolul agenţilor patogeni în apariţia neuroblastomului nu este complet elucidat. Cercetători din Franţa, SUA şi Canada au efectuat, în perioada 1992-1994, un studiu caz-martor pe loturi populaţionale mari, pentru a investiga dacă există vreo legătură între asistenţa zilnică a copilului, infecţiile în perioada copilăriei, alergii şi apariţia neuroblastomului. Au fost intervievate telefonic mamele celor 538 de cazuri şi 504 martori. Chestionarul a cuprins date privind graviditatea, antecedentele personale patologice, stilul de viaţă, bolile suferite de copil şi factorii la care acesta a fost expus. Rezultatele studiului au arătat o scădere a riscului, cu creşterea asistenţei zilnice (odds ratio (OR) = 0,81, interval de încredere 95% : 0,56 ; 117), existenţa bolilor eruptive în antecedentele copilului - varicelă, rujeolă, rubeolă (OR = 0,60, interval de încredere 95% : 0,39 ; 0,93) - şi a alergiilor (OR = 0,68, interval de încredere 95% : 0,44 ; 1,07). Cercetătorii afirmă că un risc scăzut de neuroblastom ar fi asociat cu existenţa markerilor infecţioşi în copilărie. Acest fapt sugerează un posibil rol al agenţilor patogeni în etiologia neuroblastomului. Studii epidemiologice ulterioare vor aduce date noi privind această problemă (Menegaux F, Olshan AF, Neglia JF et al. Day care, childhood infections, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 2004 ; 159 : 843-851).

Alina Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

ANCHETA ALIMENTARĂ ÎNTR-O POPULAŢIE OBEZĂ

Georgeta Palel[1], **Adriana Albu**[2], **Adorata Elena Coman**[1], **C.C. Gavăt**[3], **Lorena Dănilă**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Medicină de Familie
2 Disciplina de Igienă
Facultatea de Bioinginerie Medicală
3 Disciplina de Chimie generală şi aplicată

DIETARY SURVEY IN AN OBESE POPULATION (Abstract): The body mass index (BMI) shows a rate of 17.4% patients suffering from first degree fatness and 56.5% from second degree fatness. The frequency of the illness increases with age, the differences established being statistically important for a p of 0.001. 45.6% persons were diagnosed with HTA, with differences statiscally important at a p of 0.01, so the number of cases increases with age. The same situation is to be found in cardiovascular illnesses (angina pectoris, ischaemic cardiopathy). The high level of cholesterol is more frequent at older people, and still the differences established are statistically not important. In these conditions, the food diet must be adapted to the patient's condition. A comparative study was made on groups of age, using the following groups of food: cereal derivatives, vegetables, fruits, dairy produce, meat, fish. In most of the cases, the differences established are statistically non important. So, even if the diagnosis is known, the patient doesn't give up his feeding habits. **Key words**: OBESITY, DIET, CARDIOVASCULAR DISEASE

Relaţia dintre alimentaţie şi boala cardiovasculară a fost studiată intensiv vreme de un secol (Ignatowski, 1908) (1). La începutul anilor '50, o serie de studii controlate au arătat că dieta bogată în acizi graşi saturaţi şi direct, a colesterolului, determină hipercolesterolemia la oameni (2). Acesta a fost punctul de plecare al teoriei legate de ipoteza „dietă - inimă" care postula legătura dintre dietă şi boala cardiovasculară. Astăzi avem la îndemână dovezi mai ferme şi mai concludente privind relaţia alimentaţie - ateroscleroză (2).

Dat fiind epidemiologia în creştere continuă a obezităţii din ultimele decenii şi importanţa obezităţii ca boală - sindromul metabolic, consultaţia la nivelul cabinetului medical trebuie să aibă în vedere două aspecte: măsurarea indicilor antropometrici şi ancheta alimentară, alături de restul examenelor şi explorărilor.

Odată cu înaintarea în vârstă, frecvenţa bolilor cronice degenerative creşte. În numeroase cazuri, etiologia bolilor cardiovasculare şi a bolilor de nutriţie este direct legată de obiceiurile alimentare iar tratamentul medicamentos trebuie asociat cu un regim alimentar adecvat (fig. 1) (2).

Ca o consecinţă, pacienţii respectă tratamentul medicamentos, dar nu urmează regimul alimentar recomandat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul de faţă este observaţional şi a

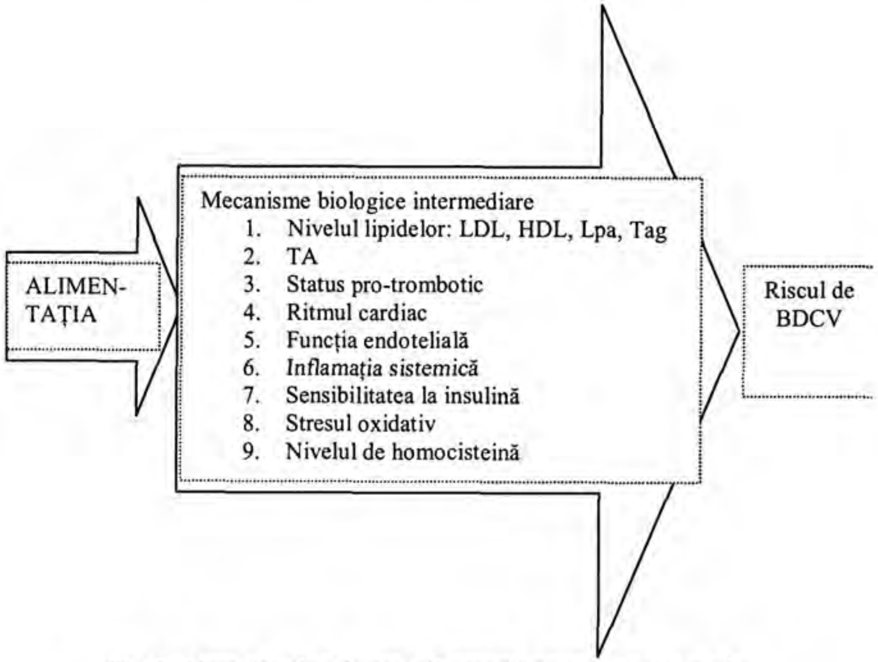


Fig. 1. Mecanismele prin care alimentaţia poate influenţa BDCV

cuprins investigarea a 46 de persoane cu suprapondere (IMC 25-29,9 kg/mp) şi obezitate (IMC peste 29,9 kg/mp) care au fost selecţionaţi aleator dintr-un lot de aproximativ 300 pacienţi, în timpul consultaţiei la 2 cabinete de medicina familiei, din municipiul Iaşi şi suburbii şi de medicină internă, Ambulatorul de specialitate, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi (fig. 2). Pacienţii studiaţi aveau vârstele cuprinse între 20 şi 59 de ani, proveneau din mediul urban şi rural şi li s-a aplicat un *chestionar* legat de starea de sănătate şi alimentaţie.

Starea de sănătate a fost urmărită sub două aspecte: valorile indicelui de masă corporală (IMC) şi anamnestic, prezenţa unei afecţiuni cardio-vasculare, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, arteriopatie sau tulburări metabolice (dislipidemie, diabet).

Indicele de masă corporală (IMC) are valori normale între 18,9 şi 24,9 şi indică suprapondere sau obezitate la valori mai mari de 25, respectiv 29,9 (IOTF, 2002). Pentru bolile cardio-vasculare şi tulburările metabolice, pacientul a ales una din cele 3 variante de răspuns, enunţate în chestionar: DA, NU, NU ŞTIU.

Alimentaţia a fost investigată tot cu ajutorul unui chestionar, în care s-a urmărit *frecvenţa consumului săptămânal* de derivate de cereale, produse lactate, legume, fructe, carne. Variantele de răspuns au fost < 2 ori, 2-3 ori, 4-6 ori şi zilnic. De asemenea, pacienţii au fost întrebaţi dacă şi-au schimbat obiceiurile alimentare în ultimii ani şi dacă au fost informaţi de către personalul medical asupra dietei adecvate bolilor pe care le au.

Am comparat prevalenţele consumului de alimente pe decade de vârstă şi între bolnavii cu obezitate simplă şi obezitate complicată (boli degenerative cardiovasculare- BDCV, tulburări metabolice).

Studiul de faţă se conturează într-un studiu observaţional, ce caracterizează dieta alimentară din punct de vede calitativ, pe grupe de alimente, la persoanele supraponderale şi obeze cu sau fără complicaţii

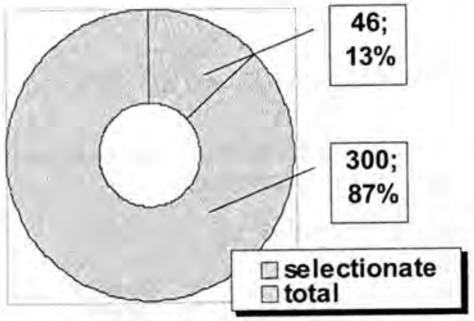


Fig. 2. Cazuri selecţionate

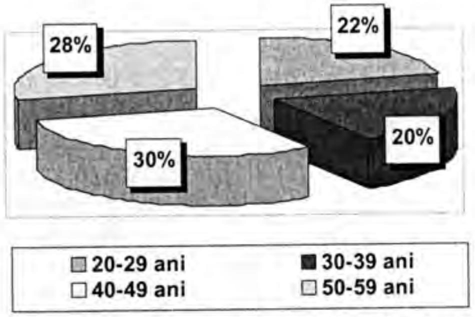


Fig. 3. Distribuţia cazurilor pe grupe de vârstă

metabolice şi cardiovasculare şi gradul de informare al pacienţilor legat de dietă.

Prelucrarea statistică a datelor a cuprins indicatori de prevalenţă, raportaţi la grupele de vârstă ale lotului studiat, compararea prevalenţelor s-a realizat cu ajutorul testului χ^2, între grupe de vârstă şi comparativ obezi, cu şi fără complicaţii.

REZULTATE

Lotul de studiu are o distribuţie pe grupe de vârstă relativ uniformă (fig. 3).

Pe tot lotul, indicele de masă corporală arată 17,4% pacienţi cu obezitate gradul I şi 56,5% pacienţi cu obezitate gradul II - IV (tab. I). Numărul de cazuri cu grad mare de obezitate creşte cu vârsta, decadal, semnificativ statistic ($p < 0,001$).

Bolile degenerative cardiovasculare (angină pectorală, cardiopatie ischemică, arteriopatie periferică) sunt prezente la 32,6% din persoanele chestionate (tab. II). Prevalenţa cazurilor cu BDCV creşte cu vârsta, pe decade de vârstă, astfel că diferenţele constatate sunt semnificative statistic ($p < 0,01$).

Hipertensiunea arterială fără complicaţii, este prezentă la 45,7% din persoanele chestionate, aceştia urmând tratamentul medicamentos prescris de medic (tab. III). Se observă aceeaşi creştere decadală a prevalenţei cazurilor cu HTA ca şi pentru BDCV.

Trebuie să remarcăm că nu apare răspunsul NU ŞTIU, persoanele chestionate s-au prezentat la medic pentru un consult, astfel că au fost informate asupra problemelor lor de sănătate.

Pentru dislipidemii şi tulburări de glicoreglare, situaţia este diferită în sensul că 30,4% persoane NU ŞTIU dacă au sau nu probleme, neavând aceste analize efectuate anterior. Situaţia este cu atât mai alarmantă cu cât astfel de răspunsuri apar şi la persoane de 50-59 ani, deci la grupe de vârstă cu risc şi chiar la persoane deja diagnosticate cu boală cardio-vasculară (exemplu HTA) (tab. IV). Procentul mare de cazuri cu tulburări metabolice se află în decadele 40-49 ani şi 50-59 ani ($p < 0,03$).

Pe grupe de vârstă (decadal, pentru răspunsul NU ŞTIU) rezultatele sunt surprinzătoare, diferenţele constatate fiind nesemnificative statistic ($p < 0,5$).

Am studiat alimentaţia din punct de vedere calitativ, doar pe grupe de alimente, derivate de cereale, produse lactate, carne, legume şi fructe ca şi asupra obiceiului de a consuma alimente prăjite.

Paste făinoase-orez

Se remarcă 8,7% persoane care consumă paste făinoase de 4-6 ori pe săptămână şi 4,3% care consumă zilnic. Predomină grupa de 50-59 de ani, 49,9%, care consumă paste făinoase, în medie, de 2-3 ori pe săptămână. Nu este de neglijat grupul care nu preferă pastele, 36,9%, sub de 2 ori pe săptămână, cu o distribuţie uniformă pe decade de vârstă (tab. V).

TABELUL I

Distribuţia cazurilor după valorile indicelui de masă corporală (IOTF 2002)

Vârsta	Valori normale	Obezitate grad I	Obezitate grad II	Total
20-29	7	-	3	10
30-39	2	3	4	9
40-49	3	5	6	14
50-59	-	-	13	13
Total nr.	12	8	26	46
%	26,1	17,4	56,5	

TABELUL II

Frecvenţa pacienţilor cu boli cardio-vasculare pe grupe de vârstă

Diagnostic BCV/Vârsta	DA	NU	TOTAL
20-29	1	9	10
30-39	-	9	9
40-49	5	9	14
50-59	9	4	13
Total nr.	15	31	46
%	32,6	67,4	

TABELUL III

Frecvenţa pacienţilor cu HTA pe grupe de vârstă

Diagnostic HTA/Vârsta	DA	NU	TOTAL
20-29	2	8	10
30-39	3	6	9
40-49	5	9	14
50-59	11	2	13
Total nr.	21	25	46
%	45,7	54,3	

TABELUL IV

Frecvenţa cazurilor cu tulburări metabolice pe grupe de vârstă

Vârsta	Mari	Normale	Nu ştiu	Total
20-29	2	5	3	10
30-39	5	-	4	9
40-49	7	2	5	14
50-59	7	4	2	13
Total nr.	21	11	14	46
%	45,7	23,9	30,4	

Produsele lactate

Produsele lactate sunt consumate, preponderent, de 3-4 ori pe săptămână (52,2%). Anamnestic, consumul nu este modificat după stabilirea diagnosticului de obezitate însoţită sau nu, de hipertensiune arterială

TABELUL V

Consumul de paste făinoase-orez

Vârsta	<2 ori	2-3 ori	4-6 ori	Zilnic	Total
20-29	6	4	-	-	10
30-39	5	2	-	2	9
40-49	5	6	3	-	14
50-59	1	11	1	-	13
Total nr.	17	23	4	2	46
%	36,9	50	8,7	4,3	

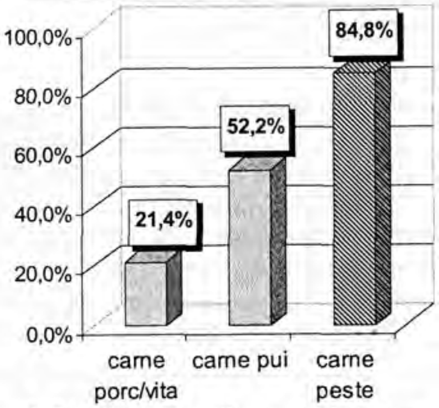


Fig. 4. Distribuţia cazurilor pe tipul de carne consumată, o dată pe săptămână

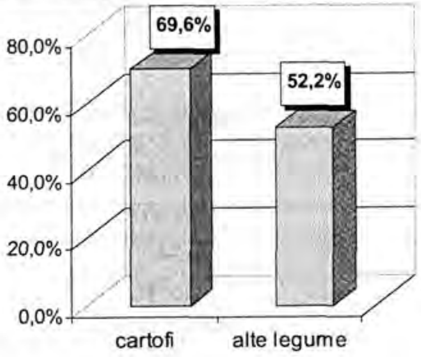


Fig. 5. Distribuţia cazurilor pe tipul de legume consumate, o dată pe săptămână

sau altă afecţiune cardiovasculară.

Carnea

Carnea de vită şi/sau de porc este consumată de 2-3 ori pe săptămână (63,0% cazuri). Pe grupe de vârstă diferenţele constatate fiind nesemnificative statistic.

Carnea de pui este consumată o dată pe săptămână (52,2%) ca şi cea de peşte (84,8%). În ambele cazuri, pe grupe de vârstă, diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic (fig. 4).

Legumele

Cartofii sunt consumaţi de 2-3 ori pe săptămână (69,6%) şi tot de 2-3 ori pe săptămână sunt consumate şi alte legume (52,2% cazuri). Anamnestic, consumul de cartofi nu s-a modificat în timp, după stabilirea diagnosticului de boală cardiovasculară, persoanele cu obezitate nu-şi reorientează preferinţele către alimente ce oferă puţine calorii (fig. 5).

Fructele

Remarcăm persoane care consumă fructe cu o frecvenţă redusă, sub de 2 ori pe săptămână (26,1%) sau de 2-3 ori pe săptămână (54,3%).

Consumul zilnic de fructe este recunoscut doar de 6,5% din persoanele obeze studiate (fig. 6). Diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic, pentru această grupă de alimente nu apare o îmbunătăţire a consumului la persoanele cu obezitate şi cu diverse probleme de sănătate.

Un ultim aspect important este cel legat de consumul de alimente prăjite. Se remarcă 45,7% persoane care consumă astfel de alimente de 2-3 ori pe săptămână şi 13,0% cazuri de consum zilnic (tab. VI).

Remarcăm că doar 6,5% din lot consumă fructe zilnic şi 13,0% din acelaşi lot, consumă alimente prăjite, fără diferenţe statistic semnificative faţă de prezenţa complicaţiilor sau decadal.

TABELUL VI

Consumul de alimente prăjite

Vârsta	<2 ori	2-3 ori	4-6 ori	Zilnic	Total
20-29	1	3	4	2	10
30-39	4	3	-	2	9
40-49	5	8	-	1	14
50-59	4	7	1	1	13
Total nr.	14	21	5	6	46
%	30,4	45,7	10,9	13,0	

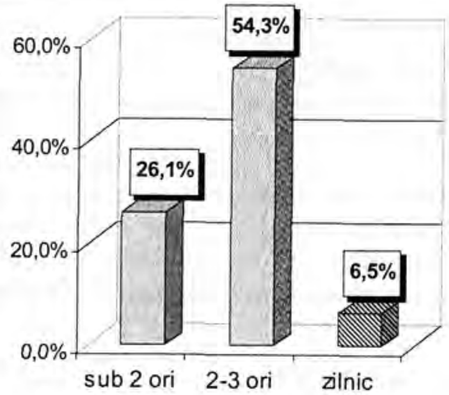


Fig 6. Distribuţia cazurilor după frecvenţa consumului de fructe pe săptămână

Majoritatea pacienţilor nu şi-au modificat obiceiurile alimentare după diagnosticarea unei complicaţii a obezităţii (58,8%) iar dintre cei obezi, doar 22,1% ţin cont de o dietă hipocalorică. Complianţa pacienţilor la regimurile alimentare recomandate este redusă astfel că diferenţele constatate pe grupe de vârstă sunt nesemnificative statistic.

DISCUŢII

În acest context, al prezenţei unor probleme de sănătate, alimentaţia capătă valenţe noi. Este necesară ajustarea acesteia pentru a preveni evoluţia obezităţii spre complicaţii şi, în special, cele degenerative, cu răsunet cardio-vascular.

Din păcate, există unele obiceiuri alimentare adânc înrădăcinate care dispar greu, precum şi factorul economic care orientează alimentaţia.

Ca o caracterizare globală a eşantionului de populaţie studiat, remarcăm lipsa de informare şi adeziune a pacienţilor obezi la dietă. Predomină consumul de paste făinoase-orez, cartofi şi carne de porc/vită, chiar la grupele de vârstă cu risc cardiovascular (59,9%, pentru paste făinoase, 50-59 ani). Anumite obiceiuri alimentare, cum ar fi înlocuirea cârnii roşii cu cea albă (pui, peşte) a fost asociată cu scăderea riscului de BDCV (3,4).

În ceea ce priveşte consumul de glucide, teoriile moderne susţin utilizarea glucidelor complexe, amidon şi evitarea zaharurilor simple (5,6). Indexul glicemic (IG) clasifică alimentele funcţie de efectul lor hiperglicemiant, raportat la creşterea glicemică indusă de 50 g de glucoză (5). Pâinea albă, pastele făinoase utilizate la noi (din făină rafinată) au index glicemic mare, contraindicate în obezitatea cu tulburări de glicoreglare (3,5,6). Se preferă cerealele integrale şi nu cele rafinate, pentru prevenţia BDCV (2,5). Menţionăm şi relaţia inversă dintre fibrele alimentare şi riscul de BDCV (avantaje: IG scăzut, colesterol scăzut, numeroşi micronutrienţi) (3,5).

Legumele sunt încă subevaluate, excepţie fac cartofii iar fructele de asemenea. În categoria legumelor intră şi legumele verzi care sunt o sursă de fibre, sărace în colesterol şi aduc un aport important de folaţi cu rol protector vascular (2,6,7). În ultimii ani au apărut dovezi epidemiologice solide care susţin rolul protector cardio-vascular al fructelor şi legumelor, mai ales cele bogate în vitamina C (2,3,5).

Din contră, se utilizează destul de mult prepararea prin prăjire a alimentelor care furnizează acizi graşi saturaţi (grăsimi de tip *trans*-). Cea mai amplă şi mai detaliată analiză legată de consumul de lipide nesaturate (Nurses Health Study) (3) a evidenţiat că aportul crescut de grăsimi de tip trans-şi, într-o mai mică măsură, de grăsimi nesaturate, s-a soldat cu un risc mai mare de apariţie a BDCV. Aportul moderat de colesterol şi de ou, o dată pe săptămână, ca şi cantitatea totală de lipide de aport, nu influenţează semnificativ riscul de BDCV.

Remarcăm prezenţa unor trialuri randomizate care au testat efectele respectării unui regim alimentar modificat în întregime (dieta integrală, dieta mediteraniană) în prevenţia secundară a BDCV (*Indian Heart, Lyon Diet Heart, DASH*) (2,3,4,8).

Beneficiile dietei asupra reducerii riscului de BDCV se referă la multiple aspecte: înlocuirea proteinelor animale cu cele vegetale, creşterea ponderii proteinelor în aportul caloric, rolul fitonutrienţilor şi antioxidanţilor, al sterolilor din plante, flavonoizilor, vitaminelor antioxidante şi, nu în ultimul rând al microelementelor. S-au efectuat numeroase studii, majoritatea corelaţii ecologice sau caz-control care necesită încă aprofundate (2).

În acelaşi timp există şi semne de întrebare: cantitatea optimă de grăsimi polinesaturate/saturate nu a fost încă stabilită, echilibrul optim acizi polinesaturaţi omega-3 şi 6 etc.

Cercetările şi trialurile moderne converg spre trei strategii de aplicare a dietei în prevenţia cardio-vasculară: înlocuirea grăsimilor trans- şi saturate cu cele polinesaturate, creşterea consumului de acizi graşi omega-3 şi o alimentaţie bogată în legume, fructe şi fibre vegetale.

Cercetările actuale indică faptul că senzaţia de saţietate este legată de volumul şi greutatea alimentelor consumate. Consumând alimente cu densitate energetică mică — legume proaspete, fasole verde, fructe şi hidraţi de carbon proveniţi din cereale integrale — aportul caloric este redus (ocupă un volum mare şi asimilează mai greu) iar cantitatea consumată poate fi egală cu cantitatea de alimente folosite în mod obişnuit (9).

Recomandările referitoare la stilul de viaţă trebuie să vizeze atât dieta, cât şi activitatea fizică, combaterea fumatului etc. (4,5,6,8).

Nu în ultimul rând, este necesară colaborarea specialiştilor din toate domeniile (medicină internă, nutriţie, igiena alimentaţiei, medicină de familie) pentru informarea şi aderenţa pacienţilor la tratament şi dietă (6,9).

CONCLUZII

În populaţia studiată, remarcăm consumul crescut de paste făinoase (13% aproape zilnic), în special la grupa de vârstă 50-59 ani (49,9%, de 2-3 ori pe săptămână).

Consumul de carne şi preparate de carne este de 63,0%, de 2-3 ori pe săptămână, pentru carne de vită/porc, carnea de pui şi de peşte se consumă doar de 1-2 ori pe săptămână (52,2% respectiv 84,8%).

Cartofii sunt cel mai des utilizaţi în alimentaţie (69,6%, de 2-3 ori/săpt.), din categoria legumelor.

Fructele nu sunt un aliment obişnuit în alimentaţie (zilnic – 6,5%).

Majoritatea pacienţilor nu şi-au modificat obiceiurile alimentare după diagnosticarea unei complicaţii a obezităţii (58,8%) iar dintre cei obezi, doar 22,1% ţin cont de o dietă hipocalorică.

Este la fel de importantă informarea şi aderenţa pacienţilor la dietă, odată cu instaurarea tratamentului sau înainte de acesta.

BIBLIOGRAFIE

1. Anitschkow NN. A history of experimentation on arterial atherosclerosis in animals. In: Bluementhal HT editor. *Cowdry's Arteriosclerosis: A survey of the problem*. 2nd ed. Springfield: Charles C Thomas, 1967, 21-44.
2. Hu F, Willett WC. Optimal Diets for Prevention of Coronary Heart Disease. *JAMA* 2002; 288: 2569-2578.
3. Hu FB, Stampfer MJ et al. Dietary Fat Intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-1499.
4. Stein P, Black H. Rolul dietei în apariţia şi tratamentul hipertensiunii. Bucureşti: Ed. Medicală, *Clinicile Medicale ale Americii de Nord* 1993; 77 (4): 873-890.
5. Jenkins DJ, WoleverTM, Taylor RH et al. Glycemic index of food: metodology and clinical implication. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 846-854.
6. US Department of Agriculture / US Department of Health and Human Services. *Nutrition and your Health: Dietary Guidelines for Americans.* Washington DC: US Government Printing Office, 2000, Home and Garden Bulletin 232.
7. Gavăt V. *Alimentaţia şi patologia nutriţională.*, Iaşi: Ed. "Gr.T. Popa", 2003.
8. Hensrud D. *Clinica Mayo - Despre menţinerea unei greutăţi sănătoase.* Bucureşti: Ed. BIC ALL, 2002.
9. Corman L. Rolul nutriţiei în boală şi în sănătate. Bucureşti: Ed. Medicală, *Clinicile Medicale ale Americii de Nord* 1993; 77 (4): 753-766.

NOUTĂŢI

OBEZITATEA CREŞTE RISCUL DE AVORT SPONTAN

Obezitatea este o problemă de sănătate majoră. În Marea Britanie între 20-25% dintre femei sunt considerate obeze având un indice de masă corporală peste 30kg/m^2. În acest context creşte riscul pentru infertilitate şi prognostic nefavorabil al sarcinii. Pentru a determina impactul pe care obezitatea îl are asupra riscului de avort spontan, cercetătorii au evaluat datele despre femeile care au născut într-un spital din Marea Britanie între 1985 şi 1999. Indicele de masă corporală a fost evaluat la 10 şi respectiv 14 săptămâni de sarcină, iar un lot de 1644 de femei obeze a fost comparat cu un lot de control de 3288 gravide cu o greutate normală (indice de masă corporală 19-24,9 kg/m^2). Avortul spontan precoce (între 6-12 săptămâni de gestaţie) a apărut la 12,5% dintre femeile obeze, tardiv (între 12-14 săptămâni de gestaţie) la 2%, iar recurent (peste 3 avorturi) la 0,4% din lotul de studiu. În lotul de control, procentajele respective au fost de 10,5%, 2%, 0,1% cu un risc relativ de 1,25, 1 şi 4. În acest context femeile obeze au o şansă crescută de a avea o pierdere precoce a sarcinii (odds ratio 1,2) sau de avort recurent (odds ratio 3,51). Prevalenţa diabetului zaharat în cele două grupuri a fost redusă şi nu a explicat rezultatele. Cu toate că nu este absolut necesar pentru a implica obezitatea în creşterea riscului fetal sau embrionar, datele arată o relaţie cauzală între obezitate şi un prognostic nefavorabil al sarcinii. Rezultatele din acest studiu stabilesc că femeile obeze au un risc crescut de avort spontan sporadic sau recurent. Acest studiu nu îşi propune să alarmeze nejustificat gravidele ci doar să le furnizeze un motiv în plus pentru a-şi adapta greutatea la standardele propuse (Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage. Matched case control study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1644-1646).

D. Gafiţanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

ANALIZA COST-BENEFICIU A UNOR PROGRAME DE VACCINARE POPULAŢIONALĂ ÎN ZONA DE NORD-VEST A ROMÂNIEI

I.S. Bocşan, Irina Brumboiu, Laura Simionca, Octavia Olariu, Ionela Păştină, Ancuţa Sava
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
Catedra de Epidemiologie

COST-BENEFIT ANALYSIS OF IMMUNIZATIONS PROGRAMS IN THE NORTH-WEST ROMANIA (Abstract): Cost/benefit analysis could be an important approach in improving the decisional process in public health. We used the direct benefit/cost analysis and clinical cases of measles, acute hepatitis B, pertussis, and tetanus notified in North-West Romania to evaluate the results of immunization programs against such diseases. The numbers of potentially occurring cases of diphtheria were evaluated based on incidence data published in literature. The Excel under Windows 2000 software has been used to process the data. The benefit/cost rates of mass immunization programs were of 5.5 for measles, 9.5 for acute hepatitis B, 5.8 for pertussis, 71.1 for tetanus and 192.5 for diphtheria. The rate was low for measles because of the occurring outbreaks, for pertussis because of prevailing mild clinical cases, and for hepatitis B because only clinical cases were counted. The immunization programs against tetanus and diphtheria had the most relevant economic advantages. **Key words**: COST-EFFECTIVENESS, VACCINATION, ASSESSMENT

Mijloacele de evaluare a costurilor acţiunilor de vaccinare sunt complexe şi includ date privind costurile monetare, îmbunătăţirea calităţii vieţii prin ani de viaţă câştigaţi cu starea de sănătate păstrată, lipsa invalidităţii, a incapacităţii sau cu alte caracteristici.

Analiza cost-beneficiu pentru evaluarea financiară (monetară) se poate realiza prin metoda simplă bazată pe costurile directe sau prin una combinată. Metoda simplă ţine cont de costurile directe sub forma raportului *beneficiu-cost direct*, legat strict de serviciile referitoare la utilizarea vaccinurilor, a diferitelor tratamente, spitalizarea, dispensarizarea cazurilor neevitate prin vaccinare (1,2,3). Evaluarea combinată sub forma raportului *beneficiu-cost direct şi indirect* legat de activitatea productivă include pierderile din economia naţională prin lipsa de la locul de muncă. Raportul *beneficiu-cost total* pentru societate, ca un întreg, include costurile şi beneficiile directe şi indirecte legate de muncă şi cele asociate scăderii mortalităţii în urma implementării programului (1,2,3,4).

Costurile programului sunt constituite din preţul vaccinului ca preparat farmaceutic, costurile inoculării, educaţiei populaţiei, pregătirii personalului, transportului, păstrării vaccinului şi costurile aferente tratării eventualelor reacţii adverse postvaccinale.

Beneficiile unui program de vaccinare sunt reprezentate de diferenţa dintre costurile asistenţei medicale pentru boală, complicaţii şi decese care ar fi survenit în absenţa programului de vaccinare şi cele necesare pentru realizarea programului de vaccinări profilactice.

În sănătatea comunitară, analiza cost-beneficiu compară rezultatele obţinute prin măsurile care au fost aplicate având importanţă în luarea deciziilor de alocare mai eficientă a resurselor pentru atingerea obiectivelor stabilite sau pentru asigurarea anumitor servicii medicale (4,5,6,7).

Scopul propus în această lucrare a fost de a realiza o evaluare în condiţiile actuale, din perspectivă economică, a rezultatelor programelor de vaccinare cu trivaccin anti-diftero-tetano-pertussis, monovaccin antirujeolic şi anti-hepatitic B, care sunt incluse în Programul Naţional de Imunizări, comparând costurile programelor de vaccinare cu beneficiile pe care acestea le aduc comunităţii.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul utilizat pentru evaluarea cost-beneficiu a fost reprezentat de cazurile de rujeolă, hepatită B, tuse convulsivă şi tetanos raportate în 11 judeţe din zona de nord-vest a României: Alba, Bihor, Bistriţa-Năsăud, Cluj, Covasna, Harghita, Maramureş, Mureş, Satu Mare, Sălaj şi Sibiu. Pentru difterie, deoarece nu s-au mai înregistrat cazuri în ultimii 20 de ani (a fost eliminată din zona de nord-vest), estimările numărului de cazuri care ar fi apărut în absenţa vaccinării populaţionale s-au bazat pe ratele de incidenţă publicate în literatură, din perioadele anterioare introducerii vaccinării în practica din România.

Sursele de date pentru cazuri au fost Anuarul de statistică sanitară publicat de Centrul de Calcul şi Statistică Sanitară al Ministerului Sănătăţii şi raportările Direcţiilor de Sănătate Publică judeţene. Preţurile spitalizării cazurilor au fost calculate pe baza datelor furnizate de către serviciul contabil al Spitalului Clinic de Boli infecţioase Cluj-Napoca. Pentru constituirea bazelor de date, prelucrarea statistică şi reprezentarea grafică, am utilizat programul informatic Excel sub Windows 2002.

Ca metodă pentru analiza dintre costuri şi beneficii am ales raportul beneficiu-cost direct. Costurile directe au inclus preţurile legate de vaccinare (preţ al preparatului, condiţiilor de păstrare, transport, administrare, înregistrare), eventuale reacţii adverse şi îngrijirea cazurilor în spital sau ambulator (diagnostic, tratament).

Pentru a facilita interpretarea nivelului de cheltuieli şi a evita repetarea efectuării de corecţii pentru fiecare an, am utilizat preţurile din anul 2003.

REZULTATE

Programul de vaccinare antirujeolică a fost evaluat pentru intervalul 1985-2001, perioadă în care au evoluat 3 epidemii de rujeolă în zona de nord-vest a României în anii 1986-1987, 1993-1994 şi 1997-1998 (fig. 1).

În costurile asociate morbidităţii prin rujeolă am inclus - pe baza observaţiilor (ancheta pentru ultima epidemie din judeţul Cluj, date nepublicate) - spitalizarea a 65% din cazurile înregistrate motivată prin necesitatea de stabilire a diagnosticului serologic pentru verificarea suspiciunii clinico-epidemiologice, cheltuieli pentru consultaţia la cabinet a tuturor cazurilor, precum şi tratament simptomatic la 85% dintre acestea. Nu am inclus cheltuiala pentru concediul medical al mamei, al cazurilor cu complicaţii, al celor asistate în condiţii de terapie intensivă, al deceselor şi nici costurile pentru asistarea panencefalitei sclerozante subacute.

Costul programului de vaccinare a inclus numărul corespunzător frecvenţei de 0,5% din copiii vaccinaţi la care este posibil să apară reacţii adverse postvaccinale, dintre care 40% ar necesita asistenţă ambulatorie având ca preţ mediu 75.000 ROL/caz/zi timp de 2 zile, iar 20% ar necesitatea asistenţă spitalicească o perioadă de 3 zile cu un cost mediu de 4.621.295 ROL/caz (ancheta pentru ultima epidemie din judeţul Cluj, date nepublicate). Aceste costuri împărţite la numărul de doze vaccinale care s-

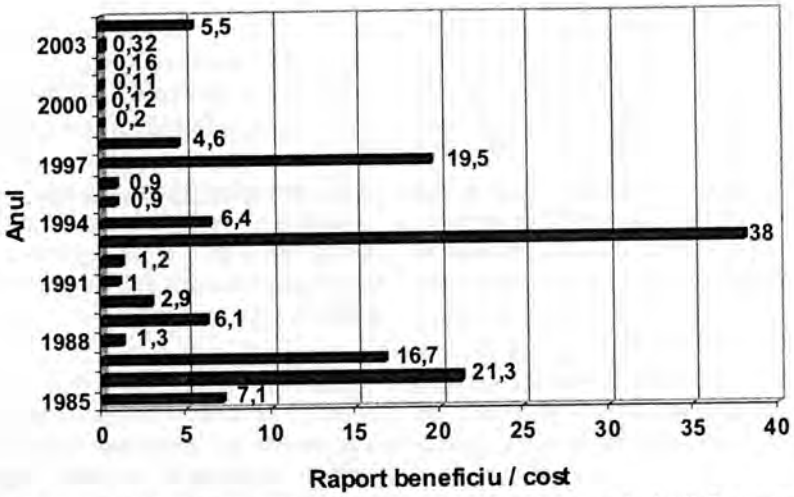


Fig. 1. Valorile raportului beneficiu-cost ale programului de vaccinare antirujeolică cu monovaccin în perioada 1985-2003 în zona de nord-vest a României

au administrat anual reprezintă 177 ROL/doză vaccinală. Astfel, costul unei doze administrate a fost: 27.000 ROL (vaccinul) + 1.000 ROL (transport/doză) + 50.000 ROL (administrarea) + 177 ROL (cost/doză reacţii adverse) = 78.177 ROL/doză vaccinală.

Numărul de cazuri evitate în urma aplicării programului de vaccinare în cele 11 judeţe din zona de nord-vest a României într-o perioadă de 19 ani a fost de 59.938, interval în care s-a estimat că ar fi fost posibil să apară 99.123 cazuri dacă nu s-ar fi aplicat vaccinarea populaţională. Costul programului de vaccinare (cu două doze vaccinale din 1994) a fost de *33.057.960.000 ROL*, cel al cazurilor evitate ar fi fost de *181.893.315.400 ROL*, iar valoarea globală a raportului beneficiu/cost a fost de 5,5 pentru întreg intervalul analizat (fig. 1).

În anii interepidemici, valorile raportului beneficiu-cost sunt aparent nesemnificative, în anii respectivi numărul aşteptat de cazuri este mic, iar costul asistenţei acestora nu-l depăşeşte pe cel al programului de vaccinare care se adresează tuturor copiilor care au împlinit vârsta vaccinală. În epidemii însă numărul de cazuri evitate este mare, costul pentru îngrijirea acestora ajungând să depăşească de până la 38 de ori (din anul epidemic 1993) costul programului de vaccinare.

Evaluarea cost-beneficiu pentru vaccinarea anti-hepatitică B recomandată tuturor nou-născuţilor în perioada 1996-2003 ne-a permis evidenţierea faptului că numărul de cazuri manifeste clinic estimate a apărea în absenţa programului de vaccinare ar fi fost de 7.051, iar prin programul de vaccinare s-au evitat 3.332 de cazuri.

Estimările costurilor programului de vaccinare au inclus: costul vaccinului antihepatită B ca doză pediatrică, de 153.000 ROL cu seringa şi tamponul inclus în acest preţ; activitatea medicului şi a personalului în subordine (30.000 ROL), care estimativ se referă la timpul necesar explicării familiei, administrarea vaccinului, evaluarea stării subiectului şi înscrierea datelor în fişa pacientului; costul pentru transportarea vaccinului (500 ROL/doză) şi cel pentru păstrarea vaccinului (100 ROL/doză).

Costul pentru bolnavul cu hepatita acută virală B (HVB) a inclus: costul izolării în spital, a examenelor de laborator, medicaţia antivirală şi cea simptomatică pentru o perioadă de cel puţin 14 zile (6.398.382 ROL/zi); dispensarizarea care include investigaţii şi consult medical (330.000 ROL); reinternările care ar putea fi necesare la 1% (ancheta transversală din zona de nord-vest a ţării în perioada 1992-2000, date nepublicate) din cazurile evitate (4.621.294 ROL/zi spitalizare).

În costurile programului de vaccinare anti-hepatitică B nu am inclus absenteismul de la locul de muncă al unui părinte pentru a duce copilul la vaccinare şi pentru a-l îngriji în caz de reacţii adverse, deoarece mamele în perioada vaccinării sugarilor sunt încă în concediu pentru îngrijirea copilului, iar reacţiile adverse care să necesite îngrijiri medicale sunt extrem de rare. Beneficiile programului de vaccinare le-am evaluat pe baza numărului de cazuri de HVB care pot să fie evitate, fără a include în calcul consecinţele infecţiei persistente, decesele, asistenţa în secţia de terapie intensivă sau costurile aferente pierderii capacităţii de muncă a adulţilor cu HVB.

Costul programului de vaccinare antihepatitică B în zona din nord-vestul ţării pe perioada celor 8 ani de studiu a fost de 33.374.660.000 ROL, iar cel pentru asistarea bolnavilor cu HVB fără complicaţii, pentru aceeaşi perioadă şi aceeaşi populaţie, a fost de *314.494.059.500 ROL*. Raportul beneficii-costuri pentru întreaga perioadă a evidenţiat o reducere a costurilor îngrijirilor cazurilor de HVB manifeste clinic cu 9,5 unităţi monetare la 1 unitate investită în programul de vaccinare (fig. 2).

Beneficiile vaccinării antihepatitică B sunt mult mai mari dacă se ţine cont de faptul că prevenind infecţia, rata transmiterii de la mamă la copil se reduce semnificativ, la fel şi costurile datorate pierderii capacităţii de muncă pe perioade lungi de timp şi a decesului. Se evită costurile asociate tratamentelor de tipul transplantului hepatic, de care se apreciază că 7,5% din pacienţii cu hepatită cronică ar avea nevoie la o vârstă medie de 42 de ani, iar pe de altă parte aceştia ar necesita tratament costisitor o perioadă medie de 7,5 ani.

Evaluarea cost-beneficiu a vaccinării antipertussis a fost efectuată pentru perioada 1997-2003, în care s-au înregistrat 117 cazuri, 4.879 fiind estimate să apară pe baza frecvenţelor tusei convulsive din anii 1960 (vaccinarea a fost introdusă la noi în 1957-1958) care au variat între 236%ooo şi 86%ooo locuitori, 4.762 fiind evitate prin vaccinare (8).

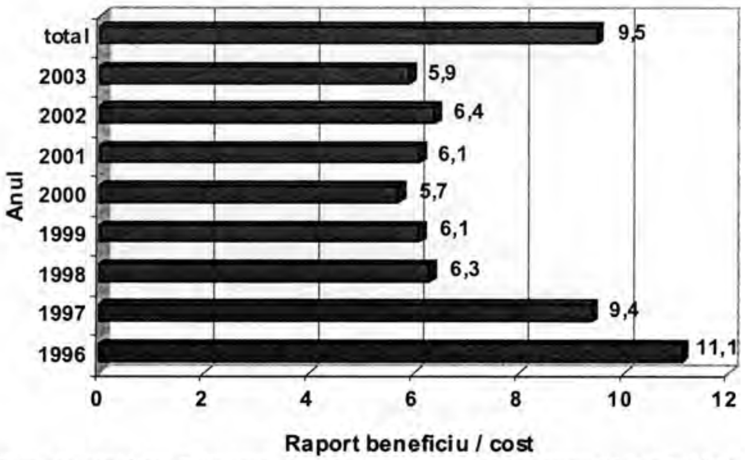


Fig. 2. Valorile raportului beneficiu-cost ale programului de vaccinare anti-hepatitică B în perioada 1996-2003 în zona de nord-vest a României

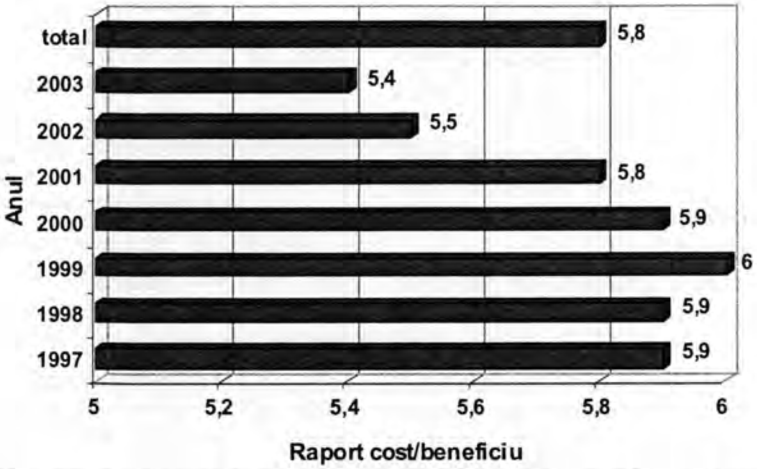


Fig. 3. Valorile raportului beneficiu-cost ale programului de vaccinare antipertussis cu trivaccin antidiftero-tetano-pertussis în perioada 1997-2003 în zona de nord-vest a României

În costul programului de vaccinare antipertussis s-a inclus ca preparat trivaccinul antidiftero-tetano-pertussis, costul reacţiilor adverse care ar necesita asistenţă medicală în ambulator a fost estimată la 3% din administrări, iar 0,5% dintre copiii vaccinaţi cu vârste de până la 3 ani, ar fi necesitat spitalizare (ancheta transversală din zona de nord-vest a ţării în perioada 1992-2000, date nepublicate). Valoarea beneficiilor am estimat-o prin costul cazurilor care ar fi apărut dacă nu s-ar efectua vaccinarea populaţională, îmbolnăviri care ar necesita spitalizare într-o proporţie de 30%, cu durată medie de 14 zile. Nu am luat în calcul complicaţiile, sechelele sau decesele deoarece persoanele vaccinate (cu imunitate parţială) fac forme clinice uşoare. În evaluare am ţinut seama de cazurile observate, iar estimarea cazurilor aşteptate s-a bazat pe frecvenţa bolii după începerea programului de vaccinare populaţională. Nu am inclus în costuri măsurile care sunt luate în comunitate pentru contacţii cazului de tuse convulsivă.

Costul vaccinării s-a calculat sumând preţul preparatului (18.500 ROL), a materialelor necesare administrării (seringă: 15.000 ROL, vată: 200 ROL/doză), cheltuielile pentru personalul medical (30.000 ROL) în care intră consultaţia, administrarea, înregistrarea. Costul programului de vaccinare pe perioada celor 7 ani a fost de 2.245.044.357 ROL, iar al cazurilor evitate de 13.118.021.000 ROL, determinând o reducere a costurilor directe cu 5,8 unităţi monetare la fiecare unitate consumată pentru vaccinare (fig. 3). Valoarea raportului de-a lungul celor 7 ani a fost pozitivă, manifestarea populaţională a tusei convulsive fiind endemică cu valuri epidemice la 3-5 ani (9).

Evaluarea cost-beneficiu a programului de imunizare antitetanică a ţinut cont de utilizarea a două tipuri de preparate: trivaccin (DTP) şi bivaccin (difterie-tetanos), fără a include pe cele administrate în profilaxia plăgii tetanigene. Deoarece reacţiile adverse sunt semnalate foarte rar, nici ele nu au fost incluse în costul programului de vaccinare. La costul trivaccinului l-am adăugat şi pe cel al bivaccinului de 6.500 ROL/doză, la care am adăugat 15.000 ROL/seringă, 200 ROL/doză vată şi 30.000 ROL cheltuielile cu personalul medical pentru fiecare doză administrată.

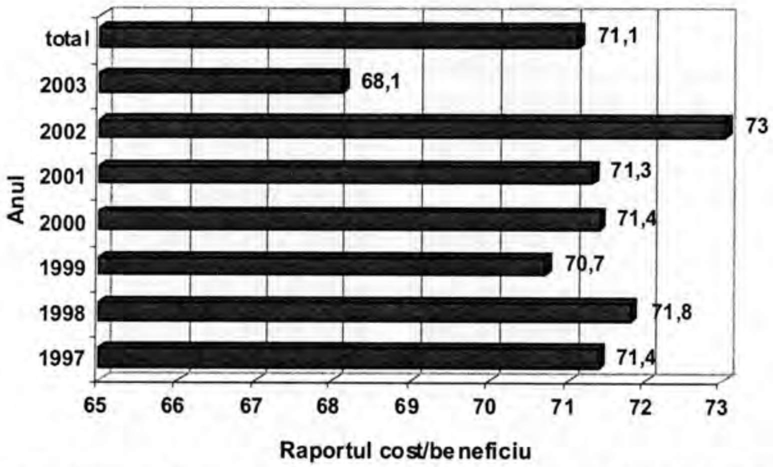


Fig. 4. Valorile raportului beneficiu-cost ale programului de vaccinare antitetanică cu trivaccin antidiftero-tetano-pertussis şi bivaccin antidiftero-tetanic în perioada 1997-2003 în zona de nord-vest a României

Costurile spitalizării cazurilor au fost calculate pentru numărul estimat pe baza incidenţei medii (menţionată de Voiculescu et al.)(10) între 4,5%ooo şi 6,7%ooo locuitori din perioada anterioară vaccinării (11).

Numărul de cazuri de tetanos estimat să apară dacă nu s-ar fi aplicat programul de vaccinare antitetanică în populaţia din cele 11 judeţe ar fi fost de 1.462, iar numărul de cazuri evitate prin program a fost de 1.391 pentru perioada 1997-2003. Asistenţa medicală în serviciul de terapie intensivă am evaluat-o la 6.398.382 ROL/zi, iar durata de spitalizare de 3 săptămâni (ancheta transversală din zona de nord-vest a ţării în perioada 1992-2000, date nepublicate).

Costul programului de vaccinare utilizând trivaccin antidiftero-tetano-pertussis

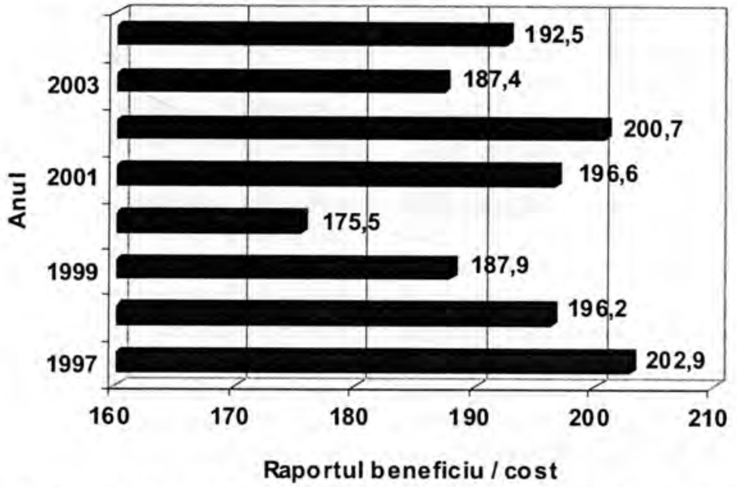


Fig. 5. Valorile raportului beneficiu-cost ale programului de vaccinare antidifterică cu trivaccin antidiftero-tetano-pertussis şi bivaccin antidiftero-tetanic în perioada 1997-2003 în zona de nord-vest a României

pe perioada celor 7 ani este de 2.556.455.416 ROL, iar costul cazurilor de tetanos asistate în spital ar fi atins 186.903.136.600 ROL. Raportul beneficiu-cost este mult în favoarea vaccinării prin program care, global, este de 71,1 ori mai ieftin decât îngrijirea cazurilor de tetanos (fig. 4).

Evaluarea cost-beneficiu a programului de vaccinare antidifterică s-a efectuat pentru aceeaşi perioadă, numărul de cazuri fiind estimat luând în calcul incidenţa anterioară introducerii vaccinării antidifterice de la începutul anilor 1960 şi anume, în medie, de 215 %ooo locuitori pentru un val epidemic, cu variaţii observate între 5%ooo şi 394%ooo locuitori (12). Costurile asistenţei medicale le-am considerat pentru o spitalizare cu durată medie de 30 de zile (12). Dacă nu s-ar fi aplicat programul de vaccinare, ar fi apărut 75.250 cazuri, care ar fi necesitat un cost de 503.463.124.200 ROL (6.690.539 ROL/caz).

Costul programului de vaccinare antidifterică l-am considerat identic cu cel pentru vaccinarea antitetanică, luând în calcul numărul de doze administrate în populaţie până la vârsta de 14 ani, care sunt raportate de rutină. Raportul cost-beneficii, în favoarea beneficiilor, a evidenţiat valoarea globală de 192,5, ajungând în anii prezumtiv epidemici la 202,9, iar în perioade interepidemice la o valoare de 175,5 (fig. 5).

DISCUŢII

Programul de vaccinare antirujeolică în zona de nord-vest a României nu a adus beneficii mari datorită faptului că în perioada de aplicare a programului de imunizare generalizată au evoluat încă epidemii. Evaluările anterioare din judeţul Dolj, la începutul anilor 1980, au evidenţiat beneficii de 14 ori mai mari faţă de costurile programului, iar în SUA, în 1994, aceste au fost de 10,3 de ori mai mari (13,14). Deşi nu s-a manifestat epidemic, tusea convulsivă a avut un preţ de cost scăzut al îngrijirii cazurilor şi implicit un raport beneficii-costuri mai mic datorită formelor clinice uşoare care nu au consumat multe resurse medicale. Programul de vaccinare antihepatitică B a evaluat numai cazurile de hepatită acută B, ca formă a infecţiei cu virusul hepatitei B care au putut fi evidenţiate uşor. În consecinţă, beneficiile reale sunt mult mai mari. Beneficiile cele mai mari le-au avut programele de vaccinare antitetanică şi antidifterică prin evitarea unor cazuri (difteria a fost eliminată din zona de nord-vest) care ar fi consumat o cantitate mare de îngrijiri medicale foarte costisitoare.

Prin analiza cost-beneficiu a unui program de sănătate se poate aprecia dacă beneficiul realizat prin aplicarea programului este mai mare (sau nu) decât costurile acestuia şi se pot face comparaţii între programe diferite, în analiză fiind incluse toate costurile şi beneficiile, folosind aceeaşi unitate de măsură (4,10,15).

Când alegerea unei decizii este dificil de realizat, analiza cost-beneficiu poate să ajute la diferenţierea costurilor reale şi a beneficiilor care rezultă din implementarea unui anumit program de sănătate (3,6,16,17).

Pentru acordarea de îngrijiri medicale, categoriile de resurse care sunt necesare sunt cele de personal, materiale consumabile, anumite consumuri zilnice şi fondurile fixe. În măsurarea costurilor se ţine cont de faptul că nici un program de sănătate nu poate să fie realizat fără personal calificat pentru care costurile, în multe dintre programele care se aplică, reprezintă o mare parte din cheltuieli (1,5). Materialele consumabile sunt reprezentate de medicamente, materiale sanitare, materiale chirurgicale etc. Cheltuielile pentru consumuri zilnice sunt de obicei cele mai mici costuri din programul de sănătate şi sunt cheltuieli reprezentate de administrare, căldură, lumină, lenjerie, curăţenie etc. (1,7,10). Costurile pentru fondurile fixe sunt costuri care nu variază cu activitatea medicală (clădiri, echipamentul existent).

Pentru a fi corect efectuată, măsurarea costului necesită înregistrări corecte a cantităţii de elemente utilizate pentru programul de sănătate evaluat. De cele mai multe ori, în evaluare este mai important tipul de eveniment decât preţul, deoarece ultimul poate să varieze foarte mult datorită inflaţiei (1,3).

Pentru programele de profilaxie, dificultatea luării deciziei de aplicare a măsurilor este datorată faptului că resursele sunt consumate în prezent, iar beneficiile apar mai târziu, având efecte pe termen îndelungat.

CONCLUZII

Utilizând raportul cost-beneficiu direct ca metodă de evaluare a unor programe populaţionale de vaccinoprofilaxie adresate bolilor infecţioase preventibile prin vaccinare în zona de nord-vest a României, pe baza rezultatelor obţinute putem să afirmăm următoarele:

- Îngrijirea cazurilor de rujeolă a costat numai de 5,5 ori mai mult faţă de programul de vaccinare cu monovaccin antirujeolic, din cauza epidemiilor manifeste în perioada analizată. Raportul beneficiu/cost aparent mic al vaccinării antirujeolice comparativ cu celelalte vaccinări studiate, sugerează a fi necesară urmărirea în continuare a efectelor economice ale vaccinării antirujeolice de masă în contextul manifestării populaţionale viitoare a procesului epidemiologic al rujeolei sub impactul imunoprofilaxiei sistematice generalizate.
- În cazul hepatitei acute virale de tip B, cheltuielile pentru programul de vaccinare au fost de cel puţin de 9,5 ori mai mici faţă de îngrijirea cazurilor acute manifeste clinic folosite în evaluare.
- Programul de vaccinare antipertussis, cu toate că preţul fiecărui caz a fost influenţat de formele clinice predominant uşoare de evoluţie, a determinat o reducere a costurilor directe cu 5,8 unităţi monetare pentru fiecare unitate investită în vaccinarea populaţională.
- Vaccinarea antitetanică a adus beneficii de 71 de ori mai mari faţă de costul programului, îngrijirile pentru fiecare caz de boală fiind foarte costisitoare.
- Vaccinarea antidifterică a avut beneficii de 192,5 unităţi monetare la fiecare unitate monetară investită în programul de vaccinare, în zonă nemaiexistând cazuri care să consume o cantitate mare de resurse medicale.
- Actualele programe naţionale de imunoprofilaxie a bolilor infecţioase prevenibile prin vaccinare au dovedit o eficienţă clinico-epidemiologică indubitabilă în Transilvania, exprimată şi în indici economici semnificativi.
- Evaluarea prin raportul beneficiu-cost a programelor de sănătate publică de tipul vaccinoprofilaxiei de masă oferă un argument incontestabil în sprijinul susţinerii şi dezvoltării unor astfel de programe cu efect populaţional favorabil pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. Chiriţoiu B. Înţelegând acţiunile administraţiei. Sinteză privind politicile publice. *www.policy.hu*
2. Goldie S, Corso P. Decision Analysis. In: Haddix A, Teutsch S, Corso P editors. *Prevention effectiveness – a guide to decision analysis and economic evaluation.* Oxford: Oxford University Press, 2003, 103-126.
3. Platis M. Economia sectorului public. *www.unibuc.ro/eBooks/StiinteADM*
4. Haddix A, Corso P, Gorsky R. Costs. In: Haddix A, Teutsch S, Corso P editors. *Prevention*

effectiveness - a guide to decision analysis and economic evaluation. Oxford : Oxford University Press, 2003, 53-76.

5. Messonnier M, Meltyer M. Cost-Benefit Analysis. In : Haddix A, Teutsch S, Corso P editors. *Prevention effectiveness - a guide to decision analysis and economic evaluation.* Oxford : Oxford University Press, 2003, 127-155.
6. Auld C, Donaldson C, Mitton C et al. Health economics and public health. In : Detels R, McEwen J, Beaglehole R editors. *Oxford Textbook of Public Health.* Oxford : Oxford University Press, 2002, 877-899.
7. Voiculescu M. Tusea convulsivă. In : Voiculescu M editor. *Boli infecţioase.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1990, 244-253.
8. Seror V. Économie de la prévention. In : Seror V editor. *Questions en Santé Publique.* Paris : Ed. Inserm, 1995, 67-93.
9. Rădulescu A. Tusea convulsivă. In : Bocşan IS, Rădulescu A, Brumboiu I editors. *Epidemiologie practică pentru medicii de familie.* Cluj-Napoca : Ed. Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 1999, 539-543.
10. Voiculescu M. Tetanosul. In : Voiculescu M editor. *Boli infecţioase.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1990, 572-588.
11. Robin Y, Mandelblatt J. Measuring effectiveness. In : Haddix A, Teutsch S, Corso P editors. *Prevention effectiveness - a guide to decision analysis and economic evaluation.* Oxford : Oxford University Press, 2003, 28-52.
12. *** Achievements in Public Health, 1900-1999, Impact of Vaccines Universally Recommended for Children - United States, 1990-1998. *MMWR* 1999, 48 (12), 243-246.
13. Bocşan I. Supravegherea epidemiologică în sănătatea comunitară. In : Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile.* Iaşi : Ed. Polirom, 2002, 85-104.
14. Siegel J, Clancy C. Using Economic Evaluations in Decision Making. In : Haddix A, Teutsch S, Corso P editors. *Prevention effectiveness - a guide to decision analysis and economic evaluation.* Oxford : Oxford University Press, 2003, 178-198.
15. Jamison D. Cost - effectiveness analysis : concepts and application. In : Detels R, McEwen J, Beaglehole R editors. *Oxford Textbook of Public Health.* Oxford : Oxford University Press, 2002, 904-919.
16. Voiculescu M. Difteria. In : Voiculescu M editor. *Boli infecţioase.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1990, 229-243.
17. Voiculescu M. Rujeola. In : Voiculescu M editor. *Boli infecţioase.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1990, 45-64.

NOUTĂŢI

UN NOU MARCHER SERIC AL MEZOTELIOAMELOR - SMR

O echipă australiană se pare ca a descoperit un nou marcher tumoral : un marcher seric al mezotelioamelor (tumori dezvoltate din mezoteliul membranelor seroase, îndeosebi al pleurei). Este vorba de un grup de proteine solubile, din aceeaşi familie de proteine ca şi mezotelina, glicoproteine exprimate şi la suprafaţa celulelor cancerului ovarian precum şi a altor tipuri de neoplazii. Împotriva acestui grup de proteine numit SBR (*Soluble Mesothelin-related Proteins*), grupul de ceretători australian a dezvoltat anticorpi monoclonali. Dozarea SMR permite deci depistarea tumorilor pleurale cu o sensibilitatea de 84 % şi o specificitate de 100 %, facilitând diagnosticul precoce în cazul pacienţilor cu azbestoză, în speranţa ca diagnosticul precoce are drept consecinţă directă ameliorarea prognosticului (Robinson BW, Creaney J, Lake R et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003 ; 362 (9396) : 1612-1616).

Irena Răileanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

EPIDEMIOLOGIA COMPLICAŢIILOR TARDIVE NESUPURATIVE POSTSTREPTOCOCICE, ÎNTR-UN TERITORIU DIN MOLDOVA (ROMÂNIA) ÎN ULTIMUL DECENIU

A. Chiriţă[1], Doina Azoicăi[2], A. Ivan[2]
1 Direcţia de Sănătate Publică Galaţi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

THE EPIDEMIOLOGY OF THE POSTSTREPTOCOCCAL, NONSUPPURATIVE, LATE COMPLICATIONS, IN A MOLDAVIAN AREA (ROMANIA) DURING THE LAST DECADE (Abstract) : The ubiquity of the acute infections caused by the group A beta-haemolytic streptococcus (ABHS) requires the continuation of the screening strategies of the risk to develop nonsuppurative late complications. The aim of this study was to assess the poststreptococcal pathologic evolution in an area where, during the last 10 years, there were recorded high values of the morbidity due to acute infections determined by ABHS. Using methods of retrospective data collecting, in Galaţi district, during 1990-2003, they monitored the dynamics of the case incidence and general and hospitalized morbidity, according to various age and home environement categories, for acute rheumatic fever (RF), carditis (CR), and acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSG). The results emphasized the need to relaunch some targeted prevention programs, in order to lower the still high morbidity, due to these complications and, implicitly, to limit the deriving invalidities or social economical loss. **Key words** : POSTSTREPTOCOCCAL, NONSUPPURATIVE, MORBIDITY

Particularităţile bacteriologice, clinice şi terapeutice ale infecţiei determinate de streptococul betahemolitic grup A (SBHA) sunt corelate într-o formă complexă cu manifestările epidemiologice ale acestei patologii (1,2).

Numeroase studii populaţionale şi clinice au demonstrat caracterul ubicuitar al infecţiei acute argumentând, în paralel, şi riscul instalării complicaţiilor tardive nesupurative, ca răspuns imunologic al organismului generat de similitudinile dintre antigenele streptococice şi unele ţesuturi ale organismului (sinovială, miocard, sarcolema miocardică, mucopeptidele valvelor cardiace, membrana bazală a glomerulilor renali) (3, 4,5,6).

Evaluarea în dinamică a evoluţiei infecţiei cu SBHA necesită o analiză profundă, nu numai a epidemiologiei formelor acute de boală, dar şi a complicaţiilor care, prin impactul medical şi socio-economic, le situează printre problemele importante de sănătate din România (7,8,9).

SCOPUL STUDIULUI

Deoarece atât în România, cât şi în judeţul Galaţi, infecţiile acute cu streptococ betahemolitic grup A au avut, în ultimul deceniu, valori importante ale incidenţei, studiul urmăreşte evaluarea dinamicii morbidităţii prin principalele complicaţii tardive nesupurative.

MATERIAL ŞI METODE

Prin metodologia studiilor descriptive

retroprospective au fost înregistrate datele privind cazurile de reumatism articular acut (RAA), cardită reumatismală (CR) şi glomerulonefrită acută (GNA), atât din evidenţele Centrului de Statistică al Direcţiei de Sănătate Publică Galaţi, cât şi din raportările secţiilor de profil din Spitalul Municipal Galaţi, în perioada 1990-2003.

Morbiditatea spitalizată prin RAA, CR şi GNA a fost stabilită în urma selectării cazurilor pe baza definiţiilor standard. Au fost aplicate pentru: RAA - criteriile Jones de confimare a diagnosticului (10); CR - criteriile clinice (sufluri organice noi sau schimbătoare, cardiomegalie, insuficienţă cardiacă şi pericardită) şi documentarea bacteriologică şi biologică a infecţiei streptococice (cultură din exsudat faringian, cercetarea anticorpilor antistreptococ, reactanţii de fază acută ai sindromului biologic de inflamaţie)(7); GNA - criteriile de prezumţie şi confirmarea diagnostică (istoric recent de infecţie cu SBHA, sindrom nefritic acut, anticorpi anti-streptococ, scăderea nivelului complementului seric)(9).

Prin utilizarea metodelor epidemiologice şi statistico-matematice a fost evaluată dinamica incidenţei cazurilor şi a morbidităţii generale şi spitalizate, în judeţul Galaţi, pe diverse grupuri de vârstă şi medii de provenienţă.

REZULTATE

Multitudinea informaţiilor culese în cadrul studiului descriptiv ne-au determinat să le prezentăm sistematizat, pe diversele entităţi specifice complicaţiilor tardive nesupurative poststreptococice.

1. Reumatismul articular acut şi cardita poststreptococică

1.1. Dinamica numărului de cazuri şi a morbidităţii prin RAA relevă variaţii anuale cu oscilaţii între 20,4 cazuri la 100.000 loc. în anul 1997 şi 8,31 cazuri la 100.000 loc. în 2003.

Din distribuţia cazurilor raportate de RAA, după grupul de vârstă, se remarcă valori crescute la populaţia de 1-14 ani din mediul urban şi 15-19 ani din rural (fig. 1).

Evaluarea morbidităţii prin raportarea cazurilor la 100.000 loc., cu vârsta cuprinsă în grupul 1-44 ani, marchează o evoluţie în descreştere pentru mediul rural şi o tendinţă de creştere în mediul urban, în perioada 1990-1993.

Etapele ulterioare, cu o manifestare evidentă în valuri epidemice, au înregistrat creşteri în 1994, 1995, 1998 şi 2001 pentru populaţia din rural, respectiv 1994, 1997, 1999, pentru cea din urban.

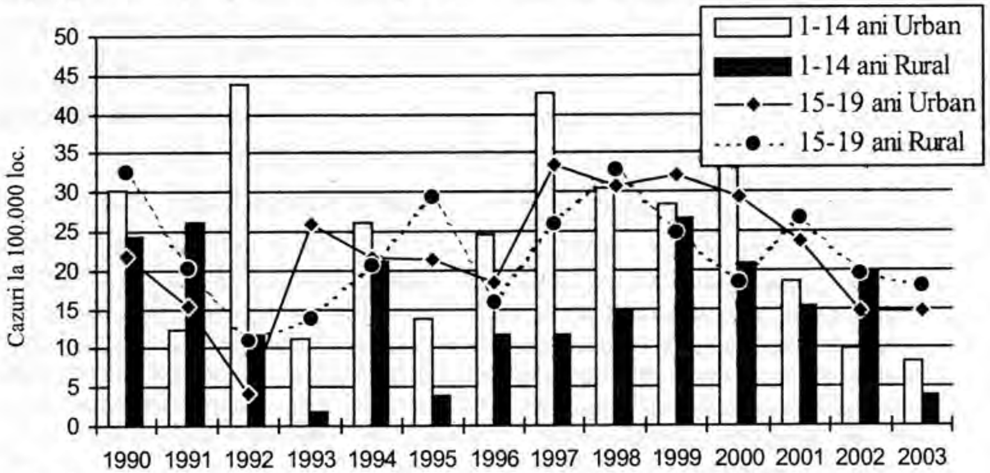


Fig. 1. Evoluţia anuală a morbidităţii prin reumatism articular acut în mediul urban şi rural, în judeţul Galaţi, pe grupuri de vârstă, în perioada 1990-2003

1.2. Spitalizările pentru RAA au înregistrat o curbă similară cu cea a numărului de cazuri raportate şi a morbidităţii generale în perioada studiată.

Din analiza dinamicii cazurilor spitalizate, în judeţul Galaţi, constatăm variaţii importante între 1990 (116 cazuri) şi 2003 (52 cazuri). Numărul maxim de 131 bolnavi internaţi, la care diagnosticul a fost de RAA, s-a înregistrat în anul 1997 când s-a remarcat, totodată, un vârf al morbidităţii raportate (20,4 cazuri la 100.000 loc.).

Repartiţia pe grupuri de vârstă şi mediu de provenienţă relevă variaţii semnificative de la an la an şi, în ansamblu, o preponderenţă a pacienţilor din grupul 15-44 ani, atât din urban, cât şi din rural.

Raportarea numărului de cazuri spitalizate la populaţia de 1-44 ani, care s-a dovedit a fi cea mai receptivă la infecţiile acute cu SBHA şi cea mai expusă riscului instalării complicaţiilor nesupurative creşte valoarea morbidităţii prin această patologie, apropiind-o de nivelul său real.

1.3. Cardita reumatismală în judeţul Galaţi, în perioada 1990-2003, prezintă variaţii de la 3,73 cazuri spitalizate la 100.000 loc., în 1990, la 2,57 cazuri la 100.000 loc. în 2003. Această descreştere a fost semnificativă începând cu anul 1993, dar nu s-a remarcat constanţă dat fiind faptul că, în 1996, valorile morbidităţii cazurilor spitalizate au fost de 3,43 la 100.000 loc. Se poate aprecia că, atât morbiditatea prin RAA, cât şi prin CR, înregistrată în judeţul Galaţi, depăşeşte semnificativ nivelul raportat în literatură (0,64 $^{0}/_{0000}$ loc. în SUA, 1,5$^{0}/_{0000}$ în Algeria)(8). Spectrul de severitate a fost variat, remarcându-se cazuri cu leziuni valvulare, dar şi cu insuficienţă cardiacă acută, dezvoltată în timpul atacului de RAA.

După mediul de provenienţă al bolnavilor, se constată preponderenţa cazurilor din mediul rural, cu forme clinice severe, ceea ce poate sugera lipsa complianţei pacienţilor la tratament sau adresabilitatea redusă a acestora la serviciile medicale specializate pentru monitorizarea corectă a afecţiunii. Ceea ce confirmă afirmaţia anterioară este şi repartiţia cazurilor spitalizate după grupul de vârstă, predominând pacienţii de 45 ani şi peste (fig. 2). Confirmând datele din literatură (3,7,11,13), riscul dezvoltării leziunilor valvulare la bol-

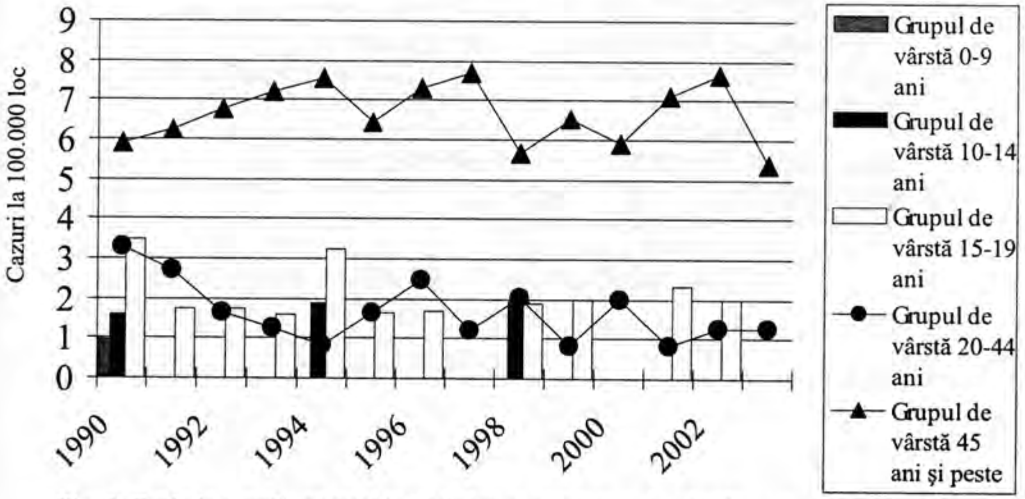


Fig. 2. Evoluţia anuală, pe total judeţ Galaţi şi pe grupuri de vârstă, a cazurilor de cardită reumatismală poststreptococică, spitalizate în perioada 1990-2003

navii spitalizaţi s-a datorat şi atacurilor repetate de RAA în antecedente.

2. Glomerulonefrita acută poststreptococică

2.1. Dinamica numărului de cazuri de GNA în judeţul Galaţi arată o distribuţie relativ uniformă pentru fiecare din anii cuprinşi în perioada studiată, cu o excepţie, în 1991, când s-au raportat 65 cazuri (10,1 cazuri $^0/_{0000}$ loc.).

Numărul celor diagnosticaţi cu GNA poststreptococică cât şi valorile morbidităţii demonstrează afectarea grupurilor de vârstă de peste 65 de ani, urmate de 15-44 ani şi cu o pondere redusă a grupului sub 15 ani.

2.2. Morbiditatea spitalizată a variat de la 1,4 cazuri la 100.000 loc. în 1996 la 24,49 cazuri la 100.000 loc. în anul 2000. Dacă, aparent, în perioada 1990-1996 tendinţa a fost de descreştere a fenomenului, în următorii cinci ani cuprinşi în intervalul de studiu, nivelul morbidităţii a fost semnificativ şi constant crescut, chiar şi peste cel înregistrat în anul 1990 (19,11 cazuri $^0/_{0000}$ loc.). Se remarcă faptul că, în 2002 şi 2003, numărul cazurilor spitalizate cu GNA a scăzut, fapt demonstrat şi printr-un nivel al morbidităţii de 14,21 şi, respectiv, 14,38 cazuri $^0/_{0000}$ loc.

Distribuţia pe grupuri de vârstă a pacienţilor spitalizaţi evidenţiază, cu excepţia ultimilor doi ani, morbiditatea crescută prin această complicaţie la grupul 15-44 ani. Expresia procentuală a acestei distribuţii subliniază că, în întreaga perioadă, ponderea adulţilor tineri a fost de peste 50% (de la 50,8% până la 84,8%)(fig. 3).

Ca şi în cazul carditei reumatismale, evaluarea distribuţiei după mediul de provenienţă a bolnavilor cu GNA subliniază preponderenţa cazurilor din rural în ultimii 7 ani ai perioadei de studiu (1997-2003). Această constatare pune în discuţie nivelul de educaţie pentru sănătate al populaţiei din rural, precum şi eficienţa programelor de supraveghere a infecţiilor acute cu SBHA, dar şi a complicaţiilor nesupurative tardiv depistate şi diagnosticate.

2.3. Reumatismul articular acut şi glomerulonefrita poststreptococică

Apreciind, în ansamblu, evoluţia numărului de cazuri şi a morbidităţii prin cele două complicaţii majore poststreptococice (RAA şi GNA), se poate trage un semnal de alarmă privind nivelul crescut al morbidităţii spitalizate. De fapt, astfel se exprimă riscul handicapului pentru pacient, cu scăderea calităţii vieţii, precum şi a cheltuielilor pentru îngrijire şi tratament (inclusiv dializă renală, protezarea valvulară)(9,12).

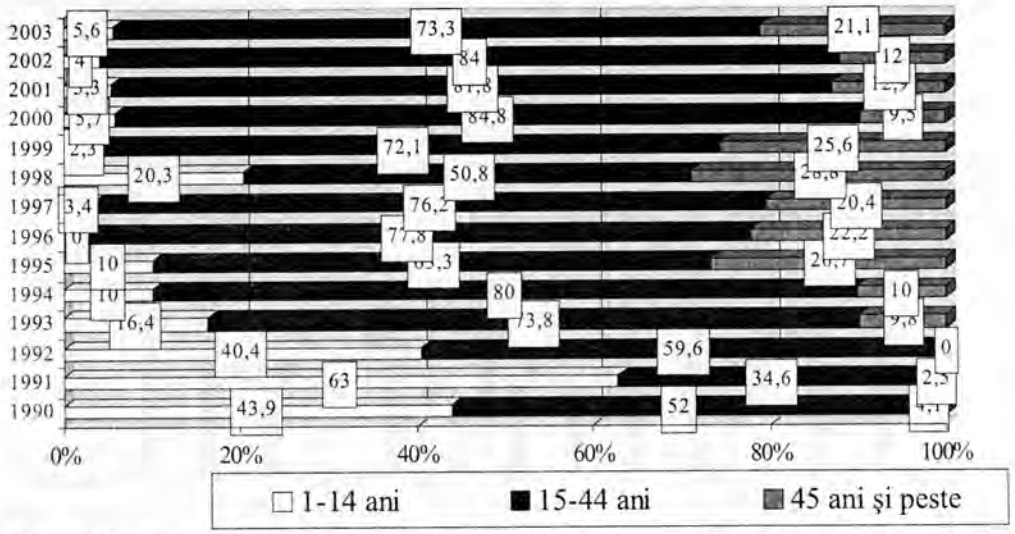


Fig. 3. Morbiditatea spitalizată prin glomerulonefrită poststreptococică, după grupul de vârstă, în judeţul Galaţi, în perioada 1990-2003

Morbiditatea spitalizată prin RAA şi GNA, situată la valori cuprinse între 13,5 şi 43,3 cazuri $^0/_{0000}$ loc., încadrează judeţul Galaţi între regiunile ţării cu probleme importante privind supravegherea infecţiilor acute cauzate de SBHA şi monitorizarea complicaţiilor nesupurative.

Populaţia preponderent afectată este reprezentată de preşcolari, şcolari şi adulţii tineri (1-14 ani şi 15-44 ani) în ansamblu, pe toată perioada, fără diferenţe semnificative după mediul de provenienţă.

Variaţiile înregistrate în intervalul 1990-1996, respectiv 1997-2001 şi 2002-2003 ale cazurilor cu RAA şi GNA, precum şi ale morbidităţii spitalizate pot fi datorate, pe de o parte, evoluţiei ciclice a formelor cronice care urmează procesului morbid acut, iar pe de altă parte, creşterii nivelului de investigare, diagnosticare şi ofertei terapeutice pentru această categorie de pacienţi, în serviciile specializate.

DISCUŢII

Studiul clinico-epidemiologic retroprospectiv efectuat în judeţul Galaţi pentru evaluarea dinamicii morbidităţii prin RAA, CR şi GNA, în perioada 1990-2003, a urmărit stabilirea criteriilor obiective pentru relansarea unor programe prevenţionale ţintite.

Se apreciază că în ceea ce priveşte complicaţiile tardive nesupurative determinate de SBHA, raportate din teritoriul judeţului Galaţi sau spitalizate în serviciile de specialitate, ele sunt reprezentate, în principal, de RAA şi GNA. Acestea au înregistrat valori ale morbidităţii cu variaţii similare cu cele ale infecţiilor acute, demonstrând utilitatea monitorizării continue, de către medicul de familie şi, respectiv, de către medicii specialişti, a evoluţiei acestei patologii.

Morbiditatea prin RAA a prezentat oscilaţii multianuale astfel încât, în perioada studiată, au fost înregistrate valorile extreme de 8,31-20,4 cazuri $^0/_{0000}$ loc. Indicele mediu anual de creştere a RAA a fost de 2,62%.

Un studiu similar efectuat şi în alte judeţe ale Moldovei (România) relevă, în ansamblu, o creştere a prevalenţei RAA (14, 15). Această situaţie este argumentată de valoarea ritmului mediu anual de creştere: 0,52% în judeţul Bacău; 5,41% Suceava; 8,24% Vaslui şi 35,52% în judeţul Neamţ. Sunt de remarcat valorile negative ale acestui indicator în judeţul Iaşi (-16,73%) şi Botoşani (-16,56%) explicabile prin respectarea etapelor programului de supraveghere a infecţiilor acute cauzate de streptococ (depistare precoce, diagnostic corect, tratament adecvat, monitorizarea prin dispensarizare activă).

Morbiditatea spitalizată prin RAA subliniază importanţa acestei patologii între cauzele care determină îngrijiri medicale specializate, cu un coŝt economic ridicat. În perioada 1990-2003, valorile acestui indicator au oscilat între 13,15 (2003) şi 30,69 (1997) cazuri la 100.000 loc. din grupul de vârstă 1-44 ani.

Cardita reumatismală a înregistrat valori scăzute ale morbidităţii raportate şi spitalizate, comparativ cu RAA şi GNA (2,57-3,73 cazuri $^0/_{0000}$ loc.), dar semnificativ crescute faţă de cele raportate în literatură. Preponderenţa bolnavilor provenind din mediul rural subliniază existenţa unor deficienţe în depistarea acestora în stadii incipiente ale evoluţiei maladiei şi lipsa adresabilităţii precoce a pacienţilor la serviciile specializate. Evoluţia cazurilor raportate şi a morbidităţii spitalizate prin cele două forme, mai frecvente, de complicaţie tardivă nesupurativă (RAA şi GNA), pe o perioadă de peste 10 ani, comparativ şi cu alte judeţe ale Moldovei, relevă faptul că judeţul Galaţi reprezintă o zonă în care trebuie ameliorate acţiunile de supraveghere şi control al infecţiilor acute cu SBHA cât şi consecinţele tardive posibile ale acestora.

CONCLUZII

Analiza epidemiologică efectuată într-un teritoriu extins, pe o perioadă îndelungată de timp, a evidenţiat că, atât morbiditatea prin principalele forme clinice de infecţie acută, cât şi prin complicaţiile induse de SBHA, constituie o problemă reală de sănătate pentru populaţia din zonele urbane şi rurale interesând, cu intensităţi variabile, toate grupurile de vârstă.

Acest studiu permite lansarea unor ipoteze privind potenţialul epidemiologic încă în creştere prin formele acute ale infecţiilor cu SBHA, care, din multiple cauze, sunt responsabile de valorile prevalenţei, încă crescute, ale complicaţiilor tardive nesupurative.

Cercetările analitice ulterioare vor trebui să ierarhizeze, prin obiectivele propuse, rolul posibil cauzal al intensificării circulaţiei unor tulpini cu patogenitate crescută pe seama fondului de purtători „sănătoşi" în colectivităţile cu risc sau în populaţia generală, în absenţa unui tratament eficace sau a supravegherii clinico-epidemiologice după un episod acut infecţios.

BIBLIOGRAFIE

1. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York : Churchill Livingstone, 2000, 2101-2117.
2. Azoicăi D. Infecţiile cauzate de streptococi. In : Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi : Ed. Polirom, 2002, 449-466.
3. Stollerman GH. Rheumatisme articulaire aigu. In : Harrison TR editor. *Principes de Médecine Interne*. Paris : Flammarion, 1992, 933-938.
4. Glassock RJ, Brenner BM. Principales glomerulopathies. In : Harrison TR editor. *Principes de Médecine Interne*. Paris : Flammarion, 1992, 1170-1180.
5. Voiculescu MGh. Bolile streptococice. In : Voiculescu MGh editor. *Boli infecţioase*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1990, 7-40.
6. Aramă V. Infecţiile streptococice. In : Chiotan M editor. *Boli Infecţioase*, curs universitar. vol. II. Bucureşti : Ed. Shick, 1999, 1-43.
7. Arsenescu C. Reumatismul articular acut. In : Georgescu GIM, Arsenescu C editors. *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore*. Iaşi : Ed. Polirom, 2001, 25-34.
8. Ungureanu G. Reumatismul articular acut. In : Ungureanu G, Covic M editors. *Terapeutică medicală*. Iaşi : Ed. Polirom, 2000, 87-91.
9. Covic A, Ungureanu G. Nefropatiile glomerulare. In : Ungureanu G, Covic M editors. *Terapeutică medicală*. Iaşi : Ed. Polirom, 2000, 393-412.
10. Apetrei E, Arsenescu I. *Clasificări şi unele ghiduri practice în bolile cardiovasculare*. Bucureşti : Ed. InfoMedica, 2002.
11. Fauci AS, Braunwald E, Isselbecher KJ et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. New York : McGraw Hill Publ, 1998.
12. Cristodorescu R. *Insuficienţa cardiacă (ghid practic pentru practicieni)*. Timişoara, 1997.
13. Wyngaarden JB, Lloyd HS, Bennett JC. *Cecil's Textbook of Medicine*. 20th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1995.
14. Constantiniu S, Grigorescu R, Pânzaru C. Starea de purtător de *Streptococcus pyogenes* la copil. Caracteristicile biologice ale tulpinilor izolate şi răspunsul imun al gazdei. Simpozion AMR, Bucureşti, 24-25 oct 1996, volum rezumate 22-26.
15. Filimon R. *Contribuţii la cunoaşterea epidemiologiei actuale a infecţiilor cu streptococ beta-hemolitic grup A*. Teză de doctorat, UMF Iaşi, 1997.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

OBSERVAŢII EPIDEMIOLOGICE, CLINICE ŞI DE LABORATOR ASUPRA IMPLICĂRII UNOR SEROTIPURI DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ÎN EVOLUŢIA ASTMULUI BRONŞIC LA COPII

Letiţia Doina Duceac[1], Stela Goţia[2], Gabriela Coman[3], Alina Manole[4], Ileana Ioniuc[2]
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Maria" Iaşi
1 Compartimentul de Epidemiologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a II-a Pediatrie
3 Disciplina de Microbiologie
4 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY OBSERVATIONS ON SOME *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* SEROTYPES IMPLICATION IN THE EVOLUTION OF ASTHMA IN CHILDREN (Abstract) : Authors present the results of a multidisciplinary study carried out on a sample of 103 children comprised in a programme of vaccinoprevention against infections with *Streptococcus pneumoniae*, in order to avoid the worsening of asthma evolution. In the nasopharyngeal exsudate of 39 children, we revealed the presence of *S. pneumoniae* strains of serotypes 6, 8, 14, and 19 and their absence after vaccination with PNEUMO 23. This fact was followed by a significant decrease of pneumococcal infections incidence and also by the reduction of crises frequence and severity. **Key words** : ASTHMA, PNEUMOCOCCUS, VACCINATION

Astmul bronşic (AB) este definit ca o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii, a cărei simptomatologie cunoaşte exacerbări determinate, printre altele, de prezenţa infecţiilor respiratorii cu etiologie virală sau bacteriană recidivante (1,2,3).

Între multitudinea infecţiilor bacteriene, considerate ca factori declanşatori ai AB, se înscrie şi cea produsă de tulpinile de *Streptococcus pneumoniae*, cauză majoră de morbiditate în întreaga lume, cu un impact adesea subestimat (1,3,4,5,6).

Studiile realizate au demonstrat că *S. pneumoniae* poate fi izolat la 20-40% dintre copiii sănătoşi. Rata de colonizare creşte sezonier, cu o prevalenţă mai ridicată în anotimpul rece şi în special la copiii din colectivităţi : 38-60% la preşcolari ; 29-35% la şcolari (6).

În România nu există o evidenţă certă a incidenţei şi a mortalităţii determinate de infecţia cu pneumococ la copil (7).

Tulpinile de *S. pneumoniae*, rezistente şi multirezistente la penicilină şi la alte antibiotice uzuale, înregistrează creşteri semnificative în ultimii ani, fiind în concordanţă cu evoluţia acestui fenomen la nivel mondial (7). Astfel, este raportată prezenţa multirezistenţei cu o evoluţie de la 5% în 1989 la 16,9% în 1991 şi 30% în 1997 (8).

Tulpinile multirezistente de *S. pneumoniae* aparţinând, îndeosebi, serotipurilor 6, 9, 14, 19, 23 colonizează mucoasa nazofaringiană la copii, unde portajul ajunge până la 60% la preşcolarii sănătoşi şi până la 30% la şcolari (2,7). Aceste serotipuri prezintă, totodată, rezistenţă multiplă la macrolide, tetracicline, lincosamide, cloramfenicol, cefalosporine, fluorochinolone, păstrându-se doar sensibilitatea la vancomicină (8,10).

Studiile economice şi de epidemiologie farmacologică au evidenţiat că prevenţia infecţiei cu *S. pneumoniae* prin vaccinare este eficientă şi poate fi realizată la costuri reduse (11,12).

În studiul nostru am urmărit să evaluăm eficienţa utilizării vaccinul polivalent PNEUMO 23, în prevenirea declanşării crizelor de AB la copii. PNEUMO 23, polizaharidic polivalent, este vaccinul produs de firma Pasteur-Mérieux Connaught şi care asigură protecţie împotriva a 23 serotipuri mai frecvent asociate cu infecţia invazivă, având un spectru bun de acoperire pentru tulpinile multirezistente la antibiotice (8,12).

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiul nostru am inclus 103 copii în vârstă de 2-10 ani posibil a fi vaccinaţi, diagnosticaţi cu AB, aflaţi în evidenţa Clinicii a II-a Pediatrie a Spitalului „Sf. Maria" din Iaşi (clinică cu profil de boli respiratorii şi imunologice). Aceşti copii prezentau multiple internări (peste 3 pe an) pentru episoade de exacerbare a AB datorită contractării de infecţii respiratorii recidivante şi care au urmat medicaţia intercritică clasică antiastmatică, individualizată în funcţie de treapta de severitate a astmului, fără să fi beneficiat de tratament cu antibiotice cu două săptămâni precedente studiului şi care s-au dovedit a fi purtători nasofaringieni de *S. pneumoniae*.

REZULTATE

Pentru culegerea, prelucrarea şi evaluarea datelor privind lotul luat în studiu, s-au folosit foile de observaţie, anchetele epidemiologice şi rezultatele investigaţiilor laboratorului de microbiologie. Prelucrarea şi interpretarea rezultatelor s-a realizat prin metode clasice de epidemiologie, statistico-matematice şi computerizate.

Cei 103 copii cu AB în studiu au fost repartizaţi în 2 subloturi: unul cu prezenţa *S. pneumoniae* în exsudatul nazofaringian (39 copii - 38%) şi al doilea cu 64 copii (62%) cu rezultat negativ. Au fost vaccinate ambele subloturi.

Tulpinile de *S. pneumoniae* au fost serotipate la Institutul „I. Cantacuzino" din Bucureşti, indicând următoarele rezultate: serotipul 6 la 36%, 8 la 40%, 14 la 8% şi 19 la 16% dintre copii (tab. I).

Serotipurile identificate au fost corelate cu vârsta, astfel: serotipul 6 a fost prezent la 10 preşcolari şi 4 şcolari; 8 la 14 preşcolari şi 2 şcolari; 14 la 1 preşcolar şi 14 şcolari; 19 la 2 preşcolari şi 4 şcolari (fig. 1).

Izolarea aceloraşi serotipuri a fost corelată şi cu criteriul frecventării sau nu a colectivităţilor de copii, constatându-se următoarele rezultate: serotipul 6 a fost prezent la 12 copii din colectivităţi şi 2 din afara acestora; 8 la 4 copii din colectivitate şi 12 copii din afară; 14 la 2 copii din colectivitate şi 1 copil din afară; 19 la 5 copii din colectivitate şi doar un copil din afară (fig. 2).

TABELUL I

Rezultatele serotipării tulpinilor de *S. pneumoniae*, izolate de la 39 copii cu astm bronşic

Nr. copii	Serotipul %			
	6	8	14	19
14	36	-	-	
16	-	40	-	
3	-	-	8	
6	-	-		16

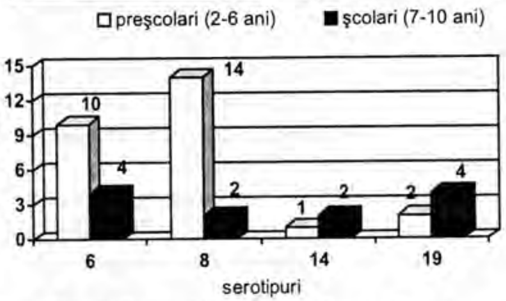


Fig. 1. Repartiţia serotipurilor de *S. pneumoniae* izolate la 39 copii cu astm bronşic, în raport cu vârsta

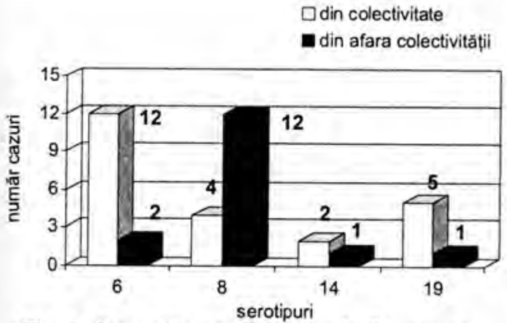


Fig. 2. Repartiţia serotipurilor de *S. pneumoniae* izolate la 39 copii cu astm bronşic, în raport cu frecventarea unor colectivităţi

DISCUŢII

Cercetările noastre au evidenţiat faptul că serotipurile 6, 14, 19 au predominat la copiii care frecventează colectivităţile de preşcolari, cu vârsta de 4-6 ani, cu o prevalenţă de 89,7% a serotipurilor multirezistente. Serotipul 8 s-a izolat mai ales de la copiii comunitari (8 copii sub 3 ani şi 6 între 4-6 ani), nefiind multirezistent.

Cei 103 copii din lotul de studiu au prezentat următoarele forme clinice: 42 copii astm persistent uşor - treapta II; 36 cu astm intermitent - treapta I; 14 cu astm persistent moderat - treapta III şi 11 copii cu astm persistent sever - treapta IV.

Cei 39 copii vaccinaţi anti-infecţie cu pneumococ au prezentat următoarele forme clinice de boală: 16 cu astm intermitent (treapta I); 14 cu astm persistent uşor (treapta II); 7 cu astm persistent moderat (treapta III) şi 2 cu astm persistent sever (treapta IV).

Serotipurile de *S. pneumoniae* izolate au prezentat corelaţie şi cu treapta de severitate a AB. Astfel, serotipul 6 s-a întâlnit la 4 copii cu treapta I de severitate, la 6 cu treapta II, 3 cu treapta III şi 1 cu treapta IV; serotipul 8 s-a izolat la 3 copii cu treapta I, 9 copii cu treapta II, 2 copii cu III şi 2 copii cu treapta IV; serotipul 14 s-a întâlnit la 1 copil cu treapta I, 1 copil cu II şi 1 copil cu III; serotipul 19 s-a izolat la 2 copii cu treapta I, 3 copii cu II şi 1 copil cu treapta IV (tab. II).

În evaluările noastre, am urmărit efectele vaccinării anti-pneumococ asupra manifestărilor clinice ale AB şi, totodată, am evidenţiat negativarea portajului nazofaringian de *S. pneumoniae*.

Astfel, la 31 de copii din cei 39 (70%) având prezent *S. pneumoniae*, exsudatul faringian s-a negativat, iar severitatea crizelor de AB a diminuat, necesarul de medicaţie putând fi redus.

Rezultatele cercetărilor noastre sunt în acord cu cele publicate şi de alţi autori (6,8,10,12).

CONCLUZII

Infecţiile cu pneumococ ale căilor respiratorii la copilul cu AB intensifică severitatea crizelor şi, implicit, măresc necesarul de medicamente.

TABELUL II

Rezultatele corelaţiei tulpinilor de *S. pneumoniae* cu treapta de severitate a astmului la 39 copii vaccinaţi cu PNEUMO 23

Serotipul	Total nr. copii vaccinaţi	Treapta de severitate a astmului bronşic			
		I	II	III	IV
6	14	4	6	3	1
8	16	3	9	2	2
14	3	1	1	1	-
19	6	2	3	-	1
TOTAL	39	10	19	6	4

Asocierea vaccinării anti-pneumococ la medicaţia antiastmatică intercritică poate determina un prognostic favorabil al evoluţiei AB bronşic la copiii şcolari şi preşcolari, evidenţiat prin scăderea semnificativă a incidenţei episoadelor infecţioase cu pneumococ şi prin ameliorarea severităţii bolii, cu scăderea costurilor pentru spitalizare şi, implicit, reducerea absenteismului şcolar.

În cazul nostru, la aproximativ 1/3 dintre copiii cu AB, care contractau frecvent infecţii respiratorii recidivante cu tulpini multirezistente de *S. pneumoniae*, vaccinarea cu PNEUMO 23 a determinat ameliorarea frecvenţei şi severităţii recidivelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Goţia S, Badiu I, Moraru E, Rugină A, Bejan E, Preda Z. Studiul unor factori de exacerbare a astmului bronşic la copil. *Conferinţa Naţională de Alergologie şi Imunologie Clinică*, Galaţi, 1997.
2. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000 ; 21 : 301-313.
3. Bâscă N. Astmul bronşic la copil. In : Ciofu PE editor. *Tratat de Pediatrie*. Bucureşti : Ed. Medicală, 2001, 266-273.
4. *** Mechanisms of asthma. In : *Global Initiative for Asthma*. Bethesda : National Institutes of Health, 2002, 1-75.
5. McFadden ER. Asthma. In : *Harrison's Principles of Internal Medicine*. International Edition, 15th ed. vol. 2. New York : McGraw Hill, 2001, 1456-1463.
6. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States. *JAMA* 2001 ; 285 : 1729-1735.
7. Azoicăi D. Infecţiile cu *Streptococcus pneumoniae*. In : Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi, Ed. Polirom, 2002, 460-463.
8. Johnson AP, Speller DCE, George RC et al. Prevalence of antibiotic resistance and serotypes in pneumococci in England and Wales : resultats of observational surveysin, 1990 and 1999. *BMJ* 1996 ; 312 : 1454-1456.
9. Porat N, Leibovitz E, Dagan R, Coman G et al. Molecular typing of *Streptococcus pneumoniae* Northeastern Romania : unique clones of *S. pneumoniae* isolated from children hospitalized for infections and from healthy and human immunodeficiency virus infected children in the community. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 966-974.
10. Verhaegen J, Van de Ven J, Van Eldere J et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Belgium - update (1994-98). *Clin Microbiol Infect* 2000 ; 6 : 308-315.
11. *** CCDR RMTC. Statement on recommended use of pneumococcal vaccine. Vol. 28, 2002 ; 1-5
12. *** WHO Programme for the control of acute respiratory infections Pneumococcal conjugates vaccines, report of a meeting Geneva, 15-17 nov. 1993.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE RETROPROSPECTIVE PRIVIND EVOLUŢIA MORBIDITĂŢII PRIN PAROTIDITĂ EPIDEMICĂ, ÎN JUDEŢUL IAŞI, ÎN PERIOADA 1982-2003

Lidia Melinte[1], Alina Manole[2], Irina Mitroi[3], Elena Duca[3]
Agenţia de Sănătate Publică în Transporturi
1 Unitatea Teritorială Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie,
3 Direcţia de Sănătate Publică Iaşi

EPIDEMIOLOGICAL RETROPROSPECTIVE RESEARCH ON THE EVOLUTION OF EPIDEMIC PAROTITIS MORBIDITY, IN THE IAŞI DISTRICT, BETWEEN 1982-2003 (Abstract) : Authors present the results of an epidemiological retroprospective study, carried out on a sample of 35981 cases of epidemic parotitis, recorded in the Iasi District, between 1982-2003. The study highlights the fact that epidemic parotitis represents a major health problem, with important medical consequences, unfavourable both because of its morbidity, sometimes epidemics, and because of its complications. Epidemic parotitis was spotlighted both in the urban and rural area, having an increased incidence during the seasons with low temperature and affecting especially the 5-9-year age group. For lack of vaccination, the epidemiological process of this disease developped naturally. **Key words** : EPIDEMIC PAROTITIS, INCIDENCE, VACCINATION

Obiectivul studiului nostru a fost de a evalua morbiditatea determinată de parotidită epidemică, în perioada 1982-2003, în judeţul Iaşi, precum şi a implicaţiilor, urmare a incidenţei ridicate cu tendinţă la epidemizare. De asemenea, au fost luate în consideraţie manifestările clinice şi complicaţiile datorită caracterului de boală sistemică, cu evoluţie ciclică, cu riscul de a afecta atât parotidele, cât şi celelalte glande salivare, meningele, pancreasul, testiculele şi chiar alte structuri (1,2,3,4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a realizat retroprospectiv, folosind informaţiile existente în baza de date a Direcţiei de Sănătate Publică (DSP) Iaşi, a rapoartelor medicilor de familie şi şcolari şi a anchetelor epidemiologice existente, privind un lot de 35981 de cazuri de parotidită epidemică. Prelucrarea şi interpretarea datelor s-a efectuat prin metode statistice, matematice, epidemiologice clasice şi computerizate.

REZULTATE

Aspecte epidemiologice. Evaluarea morbidităţii prin parotidită epidemică, pe baza datelor raportate în perioada 1982-2003 (care se estimează a reprezenta doar 2/3 din numărul real de îmbolnăviri), în judeţul Iaşi, relevă că incidenţa medie a bolii a fost de $202{,}2\%_{000}$ locuitori, diferenţă nesemnificativă faţă de $194{,}1\%_{000}$ la nivel naţional.

În perioada examinată, în dinamica morbidităţii pe judeţ, s-au remarcat ani cu o incidenţă mai crescută (1982, 1988, 1994, 1998, 2001), evidenţiată prin ascensiuni

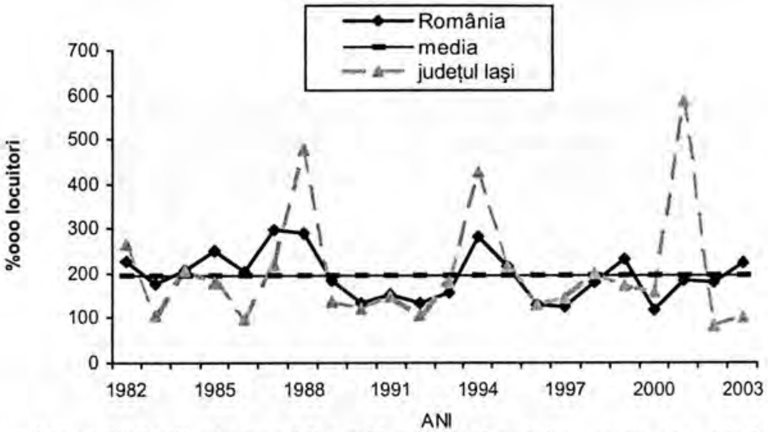


Fig. 1. Dinamica morbidităţii prin parotidită epidemică în România, comparativ cu judeţul Iaşi, în perioada 1982-2003

epidemice, care s-au succedat la aproximativ 4-5 ani, depăşind morbiditatea medie a perioadei luate în studiu de 1-2 ori. Primele două croşete epidemice coincid cu ascensiunea morbidităţii la nivel naţional, iar ultimul val s-a înregistrat în judeţul Iaşi în anul 2001, când valorile incidenţei au ajuns la 586,1$\%_{000}$, depăşindu-le pe cele naţionale cu peste 3 ori (*p*Ł0,001). Cea mai scăzută valoare a morbidităţii, cu mai puţin de 50% decât media perioadei, a fost înregistrată în anii 1983, 1986, 1992, 2002, 2003 (fig. 1).

Evaluarea comparativă a morbidităţii pe *medii de reşedinţă* arată că, din lotul de 35981 de bolnavi, 55,3% proveneau din mediul urban şi 44,7% din rural, cu valori medii ale incidenţei de 220,6$\%_{000}$ în urban, faţă de 177,4$\%_{000}$ în rural (*p*Ł0,05) (fig. 2).

Evoluţia sezonieră a parotiditei epidemice a înregistrat o incidenţă maximă în anotimpurile cu temperaturi scăzute, cu mari oscilaţii ale factorilor meteorologici. În perioada 1982-2003, s-a înregistrat o incidenţă cu valori crescute, în lunile ianuarie-martie şi noiembrie-decembrie, iar media anuală a numărului de cazuri a fost de 1635,8$\%_{000}$, cu valori ridicate în trimestrul I (595,2$\%_{000}$) şi trimestrul IV (471,4$\%_{000}$), faţă de II (397,4$\%_{000}$) şi III (171,8$\%_{000}$) (*p*Ł0,005) (fig. 3).

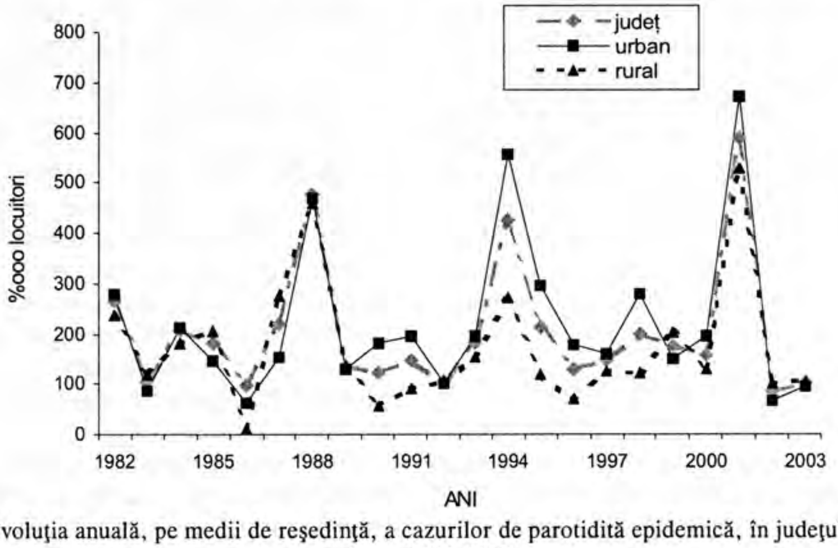


Fig. 2. Evoluţia anuală, pe medii de reşedinţă, a cazurilor de parotidită epidemică, în judeţul Iaşi, în perioada 1982-2003

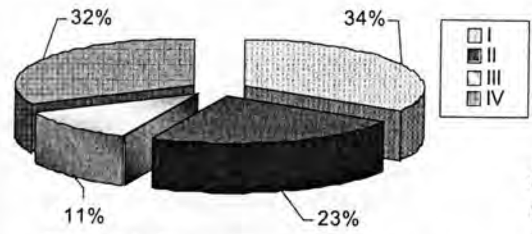


Fig. 3. Media morbidităţii prin parotidită epidemică, pe trimestre, în judeţul Iaşi, în perioada 1982-2003

Distribuţia pe grupuri de vârstă a evidenţiat o afectare preponderentă pentru 1-14 ani (88,1%), urmată de 15-64 ani (10,8%) ($p \leq 0,001$). Foarte rar au fost semnalate cazuri în grupurile de vârstă 0-1 an şi peste 65 ani. În grupul de vârstă 1-14 ani, cei mai afectaţi au fost copiii de 5-9 ani (44,8% din total îmbolnăviri în acest grup de vârstă), apoi 10-14 (29,4%) şi 1-4 ani (25,8%) (fig. 4).

DISCUŢII

Parotidita epidemică este una din maladiile care înregistrează morbiditate ridicată chiar şi în condiţiile în care cel puţin 1/3 cazuri nu sunt luate în evidenţă. Valorile de morbiditate prezintă mari fluctuaţii, funcţie de corectitudinea raportării îmbolnăvirilor şi de posibilitatea de diagnostic. Numeroase cazuri (forme fruste, inaparente) nu pot fi depistate şi raportate, motiv pentru care procesul epidemiologic al parotiditei epidemice pare a se constitui şi evolua lent, în grupurile populaţionale în care se creează condiţii pentru un contact interuman strâns şi prelungit (5,6,7).

Cu toate că predomină formele clinice benigne din punct de vedere clinic şi epidemiologic, parotidita epidemică este o maladie care poate determina manifestări grave, cu complicaţii, sechele şi decese.

În afara localizării comune a infecţiei la nivelul glandei parotide, virusul poate afecta, uneori sever, şi alte ţesuturi glandulare, între care testicolul şi pancreasul, iar în unele cazuri, meningele şi encefalul (1,5).

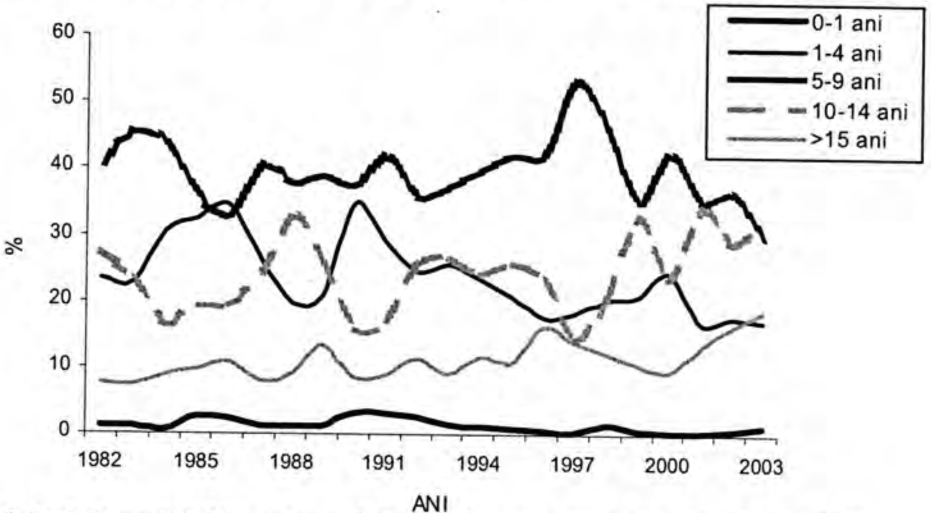


Fig. 4. Evoluţia morbidităţii prin parotidită epidemică, pe grupuri de vârstă, în judeţul Iaşi, în perioada 1982-2003

În perioada luată în studiu (1982-2003), atât în judeţul Iaşi, cât şi la nivel naţional, procesul epidemiologic al parotiditei epidemice a avut un caracter evolutiv natural prin lipsa unui program de vaccinare, iar sursele de agent patogen s-au multiplicat şi răspândit cu uşurinţă, în colectivităţile de copii.

Analizând morbiditatea pe medii de reşedinţă în fiecare an al intervalului de timp studiat, s-a observat că, în mai puţin de 1/3 (6 ani) din ani, s-au înregistrat valori de 2-3 ori mai crescute în urban faţă de rural, iar în 1/3 din ani s-au înregistrat valori ale morbidităţii semnificativ mai crescute în rural. În cazul nostru, parotidita epidemică a fost puţin influenţată de particularităţile de mediu de reşedinţă, ceea ce presupune o supraveghere epidemiologică realizată la fel, atât în urban, cât şi în rural. Şi în lucrările altor autori au fost prezentate observaţii similare (7,8).

Cele mai frecvente îmbolnăviri au fost semnalate în lunile cu temperaturi scăzute (trimestrele I şi IV), ca urmare a faptului că factorii naturali şi socio-economici au intervenit şi dinamizat apariţia şi răspândirea bolii, condiţionând întrunirea, cu frecvenţă mai mare, a surselor de virus, a căilor de transmitere şi a persoanelor receptive. În baza acestor date, se pot institui măsuri preventionale în perioada preepidemică, îndeosebi în colectivele de preşcolari şi şcolari. Diferenţe asemănătoare au fost menţionate şi în cercetările publicate de alţi autori (9,10,11).

Deoarece distribuţia pe grupuri de vârstă a evidenţiat o afectare preponderentă pentru 1-14 ani, fiind afectaţi îndeosebi copiii de 5-9 ani, măsurile prevenţionale se vor adresa prioritar acestora, mai ales preşcolarului mare şi şcolarului.

Vaccinarea anti-rujeolă-parotidită-rubeolă este inclusă în programele naţionale de imunizare în 82 de ţări, dintre care 23 dezvoltate, 19 în tranziţie şi 40 în curs de dezvoltare. Ca urmare a aplicării vaccinoprevenţiei, în multe ţări s-a obţinut o reducere considerabilă a morbidităţii prin parotidită epidemică (2,5,12).

Între obiectivele OMS este prevăzută reducerea numărului de cazuri de parotidită epidemică până în anul 2010 la mai puţin de 1 caz la 100.000 locuitori, prin extinderea programelor de imunizare cu trivaccin a copiilor în vârstă de 12 luni şi revaccinare la 6 sau la 11-13 ani pentru cei care nu au fost revaccinaţi la vârsta de 6 ani (1,6,8).

În România, vaccinarea anti-rujeolă-parotidită-rubeolă a copiilor la vârsta de 12 luni a fost introdusă în anul 2004, motiv pentru care nu sunt disponibile date de evaluare.

CONCLUZII

Parotidita epidemică se impune în prezent ca o problemă importantă de sănătate comunitară, prin nivelul înalt al morbidităţii, complexitatea manifestărilor clinice şi frecvenţa unor complicaţii.

În judeţul Iaşi, incidenţa anuală a parotiditei epidemice a fost, în perioada 1982-2003, apropiată nivelului naţional, fără diferenţe semnificative ale valorilor morbidităţii între urban şi rural, ceea ce sugerează că supravegherea epidemiologică nu trebuie diferenţiată.

Numărul mediu anual al cazurilor a fost de $1635{,}8\%_{000}$, cu valori ridicate în trimestrul I ($595{,}2\%_{000}$) şi în trimestrul IV ($471{,}4\%_{000}$).

Evaluarea, pe grupuri de vârstă, a morbidităţii prin parotidită epidemică, a demonstrat o receptivitate crescută a preşcolarilor şi şcolarilor, categorii demografice cărora este necesar să li se adreseze acţiunile prevenţionale.

Imunoprevenţia specifică cu trivaccin poate reduce în mare măsură toate implicaţiile nefavorabile ale parotiditei epidemice, în cazul obţinerii unei acoperiri vaccinale de peste 98%, până la vârsta de 2 ani.

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicăi D. Parotidita epidemică. În: Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile.* Iaşi: Polirom, 2002, 201-208.
2. Plotkin SA, Wharton M. Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA editors. *Vaccines.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 267-292.
3. Teodorovici Gr. Parotidita epidemică. In: Teodorovici Gr editor. *Epidemiologia bolilor transmisibile.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1978, 205-210.
4. *** *Anuar de statistică sanitară, România, 2002*; CCSSDM-MSF, 2003.
5. Baum SG, Litman N. Mumps virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Principles and Practice of Infections Diseases.* 5th ed. Churchill- Livingstone, 2000, 1776-1781.
6. Chiotan M. Oreionul. In: *Boli infecţioase.* vol. II. Bucureşti: Ed. SHIK, 1998, 81-91.
7. Dimitriu Şt. Oreionul. In: *Boli infecţioase şi epidemiologice.* Dimitriu Şt, Teodorovici Gr, Ivan A editors. Iaşi: Lito IMF Iaşi, 1986, 158-164.
8. Galazca AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull WHO* 1991; 77 (1): 3-14.
9. Peltola H, Heinonen OP, Valle M et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Eng J Med* 1994; 331: 1397-1402.
10. Kaplan KM, Marder DC, Cochi SL, Preblud SR. Mumps in the workplace: further evidence of the changing epidemiology of a childhood vaccine-preventable disease. *JAMA* 1998; 260: 1434-1438.
11. Bakašun V. Mumps in the region of Rijeka, Croatia. *Eur J Epidemiol* 1997; 13 (1): 117-119.
12. *** Summary of notifiable diseases, United States, 1999. *MMWR* 2001; 48: 53.

NOUTĂŢI

VÂRSTA MENARHEI ŞI EXPUNEREA MATERNĂ LA DIFERIŢI FACTORI DE RISC ÎN TIMPUL GRAVIDITĂŢII

Pentru a investiga potenţialele efecte ale expunerii, încă din perioada intrauterină, la anumiţi factori de risc şi vârsta apariţiei menarhei, cercetători de la o universitate din SUA au efectuat un studiu retroprospectiv, examinând datele culese de la femei gravide în anii '60, în California. Au fost intervievate 994 de adolescente la care, în 98% din cazuri, vârsta menarhei a fost la 12,96 ani. După corecţiile necesare, s-a constatat că menarha a apărut mai devreme cu câteva luni la adolescentele ale căror mame au fumat mai mult de un pachet de ţigarete pe zi în timpul gravidităţii, comparativ cu persoanele neexpuse (diferenţa = -0,22 ani, interval de încredere 95%: -0,49; 0,05) şi mai mult la adolescentele de rasă alta decât rasa albă (diferenţa = -0,52 ani, interval de încredere 95%: -1,1; 0,08). Pentru fetele care au suferit o dublă expunere pasivă la fumat, şi în perioada prenatală, şi în timpul copilăriei, vârsta medie a menarhei a fost cu 4 luni mai devreme decât persoanele neexpuse. De asemenea, vârsta menarhei a variat cu existenţa sau nu a consumului matern de alcool. Fiicele consumatoarelor de ceai negru au avut menarha mai târziu, peste vârsta de 13 ani (diferenţa = 0,41 ani pentru consumul ł 3 ceşti (0,7 litri)/zi, interval de încredere 95%: 0,03; 0,80), însă fiicele femeilor care au consumat cafea în timpul gravidităţii, au prezentat, de asemenea, menarhă precoce. Aceste constatări deosebit de suggestive sunt în legătură cu efecte endocrine şi necesită investigaţii ulterioare, precizează autorii (Windham GC, Bottomley C, Birner C, Fenster L. Age at menarche in relation to maternal use of tobacco, alcohol, coffee, and tea during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 862-871).

Alina Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE PENTRU EVALUAREA INCIDENŢEI RUBEOLEI ÎN DIFERITE STRUCTURI DEMOGRAFICE, ÎNTR-O ZONĂ DIN NORD-ESTUL ROMÂNIEI

Oana-Carmen Costan, Alina Manole
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH ON RUBELLA INCIDENCE IN VARIOUS DEMOGRAPHIC STRUCTURES, IN A NORTH-EASTERN AREA OF ROMANIA (Abstract): Authors presents the results of a retroprospective study on the evaluation of rubella incidence on years, age groups, sex and residence area, between 1996-2003. The rubella incidence recorded $156.3\%_{000}$ cases in Botoşani district, and, respectively, $32.7\%_{000}$ in Iaşi district, with an epidemic peak of 4895 cases ($1052.5\%_{000}$) in 2003 and a predominance in a urban area, comparatively with the rural area ($p \leq 0{,}001$), as well as the age group of 0-14 years ($p \leq 0{,}001$). There were recorded 53.6% cases in males. Taking into consideration the increased incidence of rubella, both in the studied demographic structure and at the national level, as well as the fact that the etiologic agent is extremely teratogenic, the extension of the National Vaccination Programme for rubella and congenital rubella syndrome prevention is a necessity. **Key words**: RUBELLA, INCIDENCE, VACCINATION

Printre preocupările medicinii contemporane se încadrează şi cele care privesc infecţia cu virusul rubeolei (VR), din cauza malformaţiilor congenitale redutabile, pe care le determină în funcţie de trimestrul de sarcină în care are loc primoinfecţia, în absenţa unor intervenţii prococe prevenţionale şi terapeutice. Diferitele forme de manifestare ale procesului epidemiologic depind de vârstă, zonă geografică şi vaccinoprevenţie (1), intensitatea diferitelor manifestări neputând fi evaluată decât parţial din cauza existenţei numeroaselor forme atipice de boală.

S-a observat scăderea semnificativă a incidenţei rubeolei în zonele unde imunizarea se aplică în mod sistematic (2,3). La nivel mondial, s-au depus ample eforturi pentru asigurarea unei imunizări corespunzătoare, prin aplicarea programelor accelerate de luptă contra rubeolei şi sindromului rubeolei congenitale (SRC)(4,5).

După anul 1988, în Franţa, ca urmare a aplicării programelor de vaccinoprevenţie, s-a obţinut o scădere semnificativă a incidenţei bolii, cu o reemergenţă în 1996 şi 1997, din cauza scăderii nivelului de acoperire vaccinală.

OMS a propus eliminarea SRC în Europa prin aplicarea Programului de Supraveghere şi Control şi cel de vaccinoprevenţie (6,7,8). În România, în absenţa unui program de vaccinare, în ultimii 10 ani au fost înregistrate mari variaţii ale incidenţei bolii, astfel că, în anul 1995, aceasta a fost de $255{,}9\%_{000}$, iar în 2002 a scăzut la $50{,}8\%_{000}$, cu valori mult crescute în anul epidemic 2003 (9,10).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am efectuat un studiu retroprospectiv pentru evaluarea incidenţei rubeolei pe ani, pe grupuri de vârstă, sex şi medii, utilizând evidenţele DSP Iaşi şi Botoşani. Aceste date au fost prelucrate şi interpretate prin metode epidemiologice clasice, statistice şi matematice, precum şi prin programe computerizate.

REZULTATE

Morbiditatea anuală. Între anii 1996-2003, în judeţul Botoşani, rubeola a înregistrat un număr de 5.808 cazuri, cu ascensiuni epidemice în 1998 şi 2003, cores-

TABELUL I

Evoluţia anuală, pe grupuri de vârstă şi medii, a rubeolei, în judeţul Botoşani, în perioada 1996-2003

Anul	Cazuri / Judeţ		Cazuri / Urban		Grupul de vârstă (ani)				Cazuri / Rural		Grupul de vârstă (ani)			
					0-14		15-64				0-14		15-64	
	nr.	$\%_{000}$	nr.	$\%_{000}$	nr.	%	nr.	%	Nr.	$\%_{000}$	nr.	%	nr.	%
1996	63	13,54	53	31,83	42	79,3	11	20,7	10	3,34	6	60,0	4	40,0
1997	137	29,45	112	67,28	88	78,6	24	21,4	25	8,37	20	80,0	5	20,0
1998	158	33,97	118	70,88	101	85,6	17	14,4	40	13,39	28	70,0	12	30,0
1999	132	28,36	110	66,08	107	97,3	3	2,7	22	7,36	21	95,4	1	4,6
2000	88	18,92	57	34,24	46	80,7	11	19,3	31	10,38	27	87,1	4	12,9
2001	40	8,60	28	16,82	22	78,5	6	21,5	12	4,01	12	100,0	0	0
2002	305	65,58	72	43,25	63	87,5	9	12,5	233	78,02	219	93,9	14	6,1
2003	4895	1052,51	2343	1407,53	1618	69,1	725	30,9	2552	854,61	1943	76,1	609	23,9

TABELUL II

Evoluţia morbidităţii anuale, pe grupuri de vârstă, sex şi medii, a rubeolei, în judeţul Iaşi, în perioada 2000-2002

Anul	Sexul	Cazuri / Judeţ		Cazuri / Urban		Grupul de vârstă (ani)				Cazuri / Rural		Grupul de vârstă (ani)			
						0-14		15-64				0-14		15-64	
		nr.	$\%_{000}$	nr.	$\%_{000}$	nr.	%	nr.	%	Nr.	$\%_{000}$	nr.	%	nr.	%
2000	masculin	119	36,1	106	57,3	106	100	0	0	13	6,1	13	100	0	0
	feminin	107	26,2	101	49,9	99	98,01	2	1,99	6	2,9	6	100	0	0
2001	masculin	123	30,7	103	55,7	100	97,1	3	2,9	20	9,3	17	0	3	0
	feminin	78	19,1	57	28,1	57	100	0	0	21	10,2	21	100	0	0
2002	masculin	170	42,5	133	71,9	130	97,7	3	2,3	37	17,2	33	89,2	4	10,8
	feminin	172	42,1	127	62,7	104	81,9	23	18,1	45	21,8	43	95,5	5	4,5

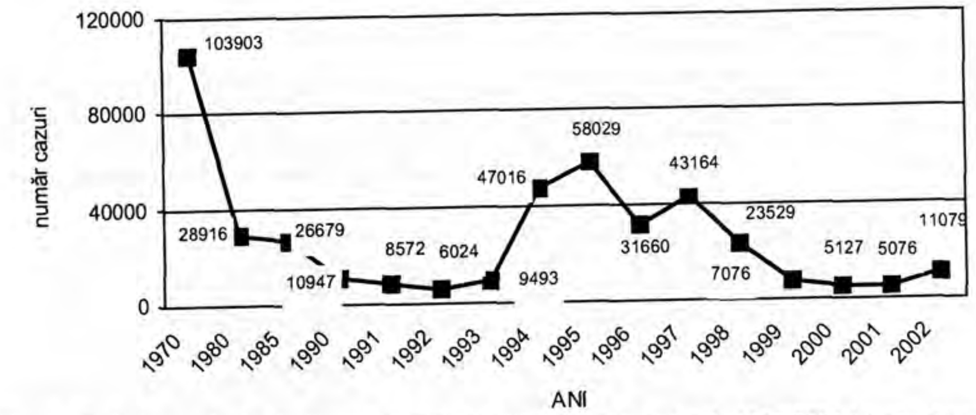


Fig. 1. Evoluţia numărului de cazuri de rubeolă în România, în perioada 1970-2002 (după: Anuarul de Statistică Sanitară, MS, 2003)

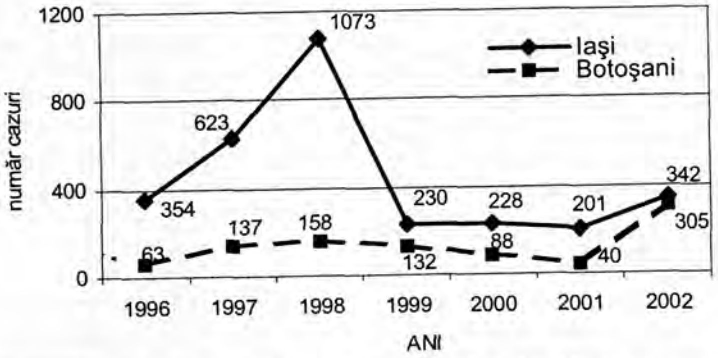


Fig. 2. Evoluţia numărului de cazuri de rubeolă înregistrate în judeţul Iaşi şi, respectiv Botoşani, în perioada 1996-2002 (după: Anuarul de Statistică Sanitară, MS, 2003)

punzând situaţiei de la nivel naţional. În anul epidemic 2003, incidenţa a fost de $1052,5\%_{000}$ locuitori. În judeţul Iaşi, incidenţa rubeolei a fost, în perioada 2000-2002, similară cu cea de la nivel naţional, cu un număr de 769 cazuri, cu o ascensiune epidemică în 1998 (1.073 cazuri)(fig. 1, 2).

Incidenţa pe medii. În ambele structuri demografice luate în studiu, s-a constatat o predominanţă a cazurilor de rubeolă în mediul urban. Pentru judeţul Botoşani ponderea a fost de 60,3%, iar pentru judeţul Iaşi, de 81,5% (fig. 3). Această situaţie s-a întâlnit anual până în 2003 când, în perioada epidemică, s-a înregistrat o pondere mai mare a cazurilor în rural (52,2%).

Incidenţa pe grupuri de vârstă. Grupul de vârstă 0-14 ani a fost cel mai afectat, după vârsta de 15 ani înregistrându-se un număr scăzut de cazuri (tab. I, fig. 4).

În anul 2000, toate cele 119 cazuri înregistrate în judeţul Iaşi, la sexul masculin, au fost întâlnite, în exclusivitate, la grupul de vârstă 0-14 ani (tab. II). Aceeaşi observaţie este valabilă şi pentru cele 78 cazuri înregistrate în anul 2001, la sexul feminin, repartizate în totalitate la grupul de vârstă 0-14 ani.

Morbiditatea specifică prin rubeolă, la grupul de vârstă 0-14 ani, în judeţul Botoşani, a fost de $4635,6\%_{000}$, faţă de $641,9\%_{000}$ la grupul de vârstă 15-64 ani.

Incidenţa pe sex. S-a observat o uşoară predominanţă la sexul masculin; astfel, în judeţul Iaşi, în anul 2000, morbiditatea specifică prin rubeolă a fost de $36,1\%_{000}$ la bărbaţi şi de $26,2\%_{000}$ la femei, iar în anul 2001, această diferenţă a fost mai bine subliniată (30,7 cazuri de rubeolă la bărbaţi, faţă de 19,1 la femei, raportate la 100.000 locuitori) (tab. II, fig 5). Ponderea medie a cazurilor la bărbaţi a fost de 53,6% (fig. 6).

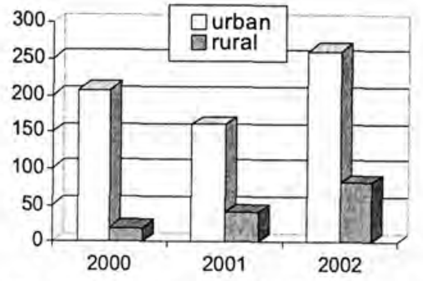


Fig. 3. Repartiţia, pe medii de reşedinţă, a numărului de cazuri de rubeolă, înregistrate în judeţul Iaşi, în perioada 2000-2002

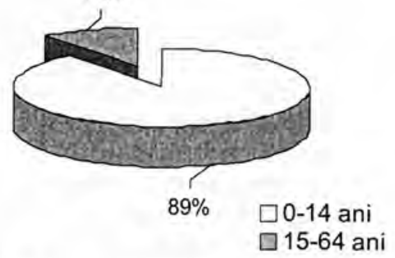


Fig. 4. Repartiţia cazurilor de rubeolă, pe grupuri de vârstă, în judeţul Botoşani, în perioada 1996-2003

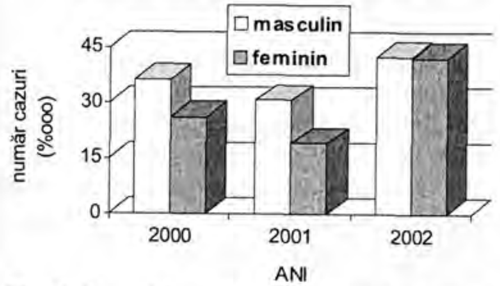


Fig. 5. Repartiţia, pe sex, a numărului de cazuri de rubeolă, înregistrate în judeţul Iaşi, în perioada 2000-2002

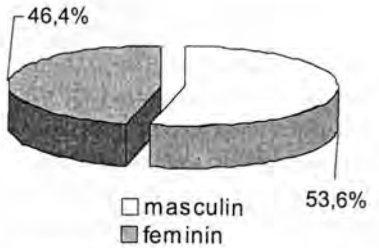


Fig. 6. Repartiţia cazurilor de rubeolă pe sex, în judeţul Iaşi, în perioada 2000-2002

DISCUŢII

Morbiditatea anuală. Morbiditatea, pe întreaga perioadă luată în studiu, a evidenţiat valori anuale similare în cele două judeţe, cu excepţia anului 2001, când în judeţul Botoşani s-au înregistrat 40 cazuri (cu o incidenţă de $8,6\%_{000}$), iar în judeţul Iaşi, 201 cazuri (incidenţa fiind de $27,9\%_{000}$). O situaţie asemănătoare a fost semnalată şi în anul 2000, când incidenţa rubeolei, în judeţul Botoşani, a avut valoarea de $18,9\%_{000}$, iar în judeţul Iaşi, a fost de $24,8\%_{000}$.

Această manifestare a procesului epidemiologic al rubeolei reflectă asemănări în structurile demografice din cele două zone geografice luate în studiu. Rezultatele observaţiilor noastre, realizate în cele două judeţe, sunt în concordanţă cu situaţia la nivel naţional ($305\%_{000}$ în Botoşani şi, respectiv, $342\%_{000}$ cazuri în Iaşi). Şi în lucrările altor autori au fost prezentate observaţii similare (11,12).

Incidenţa pe medii. Analiza morbidităţii în cele două judeţe, comparativ în urban şi rural, a evidenţiat o predominanţă a rubeolei în urban (60,3% în judeţul Botoşani şi 81,5% în judeţul Iaşi), situaţie care se poate explica prin particularităţile structurilor demografice, care, în urban, sunt dominate de agomeraţiile în unităţi de preşcolari şi şcolari şi prin modul de viaţă familial. Diferenţe similare au fost menţionate şi în cercetările publicate de alţi autori (13,14).

Incidenţa pe grupuri de vârstă. În judeţele Iaşi şi Botoşani, în perioada analizată, cel mai afectat grup de vârstă a fost 0-14 ani, reprezentat de copiii din creşe, grădiniţe şi şcoli. Morbiditatea specifică a atins valori semnificativ crescute, de $4635,6\%_{000}$ în judeţul Botoşani ($p \leq 0{,}001$), aceleaşi caracteristici fiind prezente şi în structura demografică a judeţului Iaşi. Acest fapt demonstrează lipsa administrării, prin program, a vaccinului anti-rubeolă, începând cu vârsta de 1 an.

În cele două judeţe, grupurile de vârstă 0-14 ani sunt bine reprezentate, creând un fond ridicat de receptivi pentru virusul rubeolei. Şi alţi autori, în lucrările lor, au menţionat cauze similare implicate în determinarea unei anumite configuraţii a procesului epidemiologic al rubeolei (13,15).

Incidenţa pe sex. Morbiditatea anuală a rubeolei, în cele două judeţe, pentru perioada luată în studiu, a prezentat diferenţe cu semnificaţie moderată ($p \leq 0{,}05$) la sexul masculin (53,6%) şi cel feminin (46,4%). Acestă minimă diferenţă ar putea fi explicată prin faptul că, începând cu februarie 2003, a fost introdusă administrarea de vaccin anti-rubeolă la fete, în clasa a VIII-a, în campanii şcolare, prin Programul Naţional de Imunizări. Situaţii asemănătoare au fost prezentate şi în lucrările altor autori (2,4,7).

CONCLUZII

În perioada 1996-2003, în judeţul Botoşani, a fost înregistrat un număr de 5.808 de cazuri de rubeolă, variind între un minim de 63, în anul 1996, cu o ascensiune epidemică de 4.895, în 2003.

Distribuţia cazurilor pe medii de reşedinţă s-a caracterizat printr-o predominanţă a incidenţei rubeolei în urban faţă de rural, cu cea mai mare ascensiune a cazurilor în anul 2003, când a fost semnalată o epidemie care a afectat grupul de vârstă 0-14 ani, reprezentat de copiii din creşe, grădiniţe şi şcoli.

Analiza cazurilor de rubeolă înregistrate în populaţia judeţului Iaşi, în perioada 2000-2002, a evidenţiat valori ale incidenţei de $305\%_{000}$, cu 53,6% la sexul masculin. S-a constatat că, şi în această zonă geografică, incidenţa rubeolei a predominat la grupul de vârstă 0-14 ani, atât în urban, cât şi în rural.

Luând în consideraţie incidenţa crescută a rubeolei în anul epidemic 2003 ($1052,5\%_{000}$) şi faptul că agentul etiologic este deosebit de teratogen, determinând malformaţii congenitale redutabile, rezultă necesitatea extinderii Programului Naţional de Imunizări şi pentru prevenţia rubeolei, pentru a se putea realiza eliminarea inclusiv a formei congenitale, în Europa, până în anul 2010.

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicăi D. Rubeola. In: *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Ivan A editor. Iaşi: Polirom, 2002, 193-201.
2. Paunio M, Virtanen M, Peltola H, Cantell K. Incease of vaccination coverage by mass media and individual approach: intensified measles, mumps and rubella prevention in Finland. *Am J Epidemiol* 1991; 11: 1152-1160.
3. *** Outbreaks of rubella among Amish United, 1991. *MMWR* 1991; 40: 264-267.
4. *** Accelerated control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome, Brasil. *Weekly Epidemiol Rec* 2002; 77: 169-176.
5. *** Accelerated rubella and congenital rubella syndrome programme, Costa Rica. *Weekly Epidemiol Rec* 2001; 76: 265-272.

6. *** *Instrucţiuni privind sistemul de supraveghere a cazului suspect de sindrom rubeolic congenital în teritoriu*. Ministerul Sănătăţii, Direcţia Generală de Sănătate Publică; Ordin 43182/15.09.1999.
7. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA et al. Measles, mumps and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. *MMWR* 1998; 47 (RR-8): 1-57.
8. *** Health for all targets. The health policy for Europe. *WHO, European Health for All Series* 1991; 4: 31-33.
9. *** *Anuarul de statistică sanitară, 2003*; CCSSDM, M.S., Bucureşti, 2003.
10. Ivan A, Azoicăi D. Vaccinarea anti-rubeolă. In: *Vaccinologie*. Iaşi: Polirom, 1995, 133-137.
11. Voiculescu MGh. Rubeola. In: *Boli infecţioase*. vol. II. Bucureşti: Ed. Medicală, 1990, 65-77.
12. Ivan A. Aspecte din epidemiologia actuală a rubeolei. *Rev Med Chir* 1974; 2: 275-281.
13. Trifan N, Ivan A, Lupaşcu G. Unele contribuţii asupra malformaţiilor congenitale. *Rev Obst Ginec* 1975; 1: 43-48.
14. Gershon AA. Rubella virus (German measles). In: Mandell, Douglas, Bennetts editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. vol. II. Churchill Livingstone, 2000, 1708-1714.
15. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunization in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 1999; 319: 1462-1467.

NOUTĂŢI

EVALUAREA FACTORULUI DE CREŞTERE PLACENTAR ÎN URINĂ POATE STABILI RISCUL DE PREECLAMPSIE

Riscul de preeclampsie poate fi stabilit prin măsurarea concentraţiei de factorului de creştere placentară (PIGF) în urină. Studiile iniţiale au sugerat că niveluri serice crescute de fms like tirozin kinaza 1 (sFlt1), o proteină antiangiogenică şi concentraţii scăzute ale factorului de creştere placentară stabilesc riscul de dezvoltare ulterioară a preeclampsiei. Cu toate că sFlt1 este prea mare dimensional pentru a fi filtrat în urină în absenţa unei afecţiuni glomerulare, PIGF este filtrabilă. Au fost incluse în acest context în studiul Calcium for Preeclampsia Prevention trial, gravide nulipare urmărite în intervalul 1992-1995 la care fiecare pacientă cu preeclampsie a fost comparată cu o gravidă normotensivă. Dintre aceste perechi stabilite şi pe baza locului de urmărire, vârstei sarcinii la recoltarea primei probe de ser, 120 de perechi au fost întâmplător selectate pentru analiza de sânge şi urină înainte de nşatere. Primul rezultat evaluat a fost determinarea concentraţiei de PIGF înainte şi după normalizarea creatininei urinare. La gravidele normotensive de control, PIGF urinar a crescut în primele două trimestre, a atins un maxim spre 32 de săptămâni şi ulterior a scăzut. La cazurile hipertensive, înaintea debutului preeclampsiei concentraţiile au fost semnificativ reduse începând cu 25-28 de săptămâni. După instalarea preeclampsiei, nivelul urinar mediu de PIGF a fost 32 pg/ml, faţă de 234 pg/ml la persoanele din lotul de control cu feţi de aceeaşi vârstă gestaţională ($P < 0{,}0001$). Pentru probele de urină obţinute între 21 şi 32 săptămâni, riscul ajustat de preeclampsie înainte de 37 de săptămâni a fost 22,5 (95% CI, 7,4-67.8). limitele studiului a fost reprezentat de folosirea de probe obţinute în urmă cu 10 ani, a unei medii de trei probe de urină pe tot timpul sarcinii şi lipsa datelor despre alte condiţii obstetricale similare preeclampsiei. În acest context identificarea proteinei angiogenice care mediază instalarea preeclampsiei poate reprezenta obiective pentru o intervenţie terapeutică care să restabilească balanţă angiogenică (Levine RJ, Thadhani R, Qian C. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. *JAMA* 2005; 293: 77-85).

D. Gafiţanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

SENSIBILITATEA *IN VITRO* A UNOR IZOLATE DE *Staphylococcus* spp. LA CONSERVANŢI DIN PRODUSE ALIMENTARE

Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, D. Buiuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" IaşI
Facultatea de Farmacie
Disciplina Microbiologie

IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF *Staphylococcus* spp. ISOLATES AGAINST FOOD PRODUCTS PRESERVATIVES (Abstract): Chemical food preservatives are incorporated into food products with the objective of preventing or delaying microbial spoilage and development of pathogenic microorganisms. In this study the in vitro activity of two esters of para-hydroxybenzoic acid (methyl paraben and propyl paraben) was investigated against 434 communitary staphylococci isolates. The agar dilution method was used for studying the antimicrobial activity. The investigated parabens were active against staphylococci with minimum inhibitory concentrations lower than commonly used levels for food preservation. **Key words**: PARA-HYDROXYBENZOIC ACID ESTERS, STAPHYLOCOCCI, MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION

Dezvoltarea intensivă a industriei alimentare, a utilizării tot mai extinse a produselor perisabile, procedeele de obţinere şi distribuţie a preparatelor destinate hranei, au avut ca rezultat creşterea potenţialului de contaminare a alimentelor pe durata obţinerii, stocării, distribuirii şi preparării pentru consum.

Ca urmare, conservarea produselor alimentare a căpătat o semnificaţie deosebită, iar utilizarea compuşilor chimici în produsele de prelucrare şi obţinere a devenit o problemă importantă pentru consumatori, pentru instituţiile care supraveghează starea de sănătate a populaţiei şi pentru cei care stabilesc normativele privind alimentele.

Conservarea prin uscare, paramurare, afumare şi fermentare a fost utilizată încă din vechime.

Mai recent, metode de conservare a hranei prin caldură, refrigerare, ambalare în vid, au putut fi aplicate doar limitat şi utilizarea agenţilor chimici în scopul prevenirii contaminării pe durata păstrării sau utilizării a căpătat amploare.

Multiplicarea microorganismelor în alimente determină degradarea acestora (modificarea gustului, mirosului, culorii, valorii nutritive) şi afectează sănătatea consumatorului.

Compuşi chimici cum ar fi sarea, zahărul, acizii, mirodeniile au fost utilizate de secole pentru menţinerea stabilităţii şi siguranţei hranei.

Utilizarea compuşilor chimici în conservarea alimentelor este supusă unei legislaţii în fiecare ţară. Pentru ca un producător să folosească o substanţă drept conservant alimentar trebuie să demonstreze că nu prezintă pericol pentru sănătatea populaţiei în condiţiile utilizate. Anumiţi conservanţi chimici alimentari, cum ar fi benzoatul de sodiu, propionatul, parabenele sunt consideraţi ca prezentând siguranţă în utilizare.

Scopul acestui studiu este de a investiga sensibilitatea *in vitro* a stafilococilor la acţiunea unor agenţi de conservare încorporaţi în produse alimentare, farmaceutice şi cosmetice, esterii metil şi propil ai acidului parahidroxibenzoic (cunoscuţi şi sub denumirea de parabene).

MATERIAL ŞI METODE

Tulpini bacteriene. Am investigat un număr de 434 izolate de stafilococi obţinute de la purtători sănătoşi în perioada 2000-2002. Izolatele (prelevate cutanate şi nazofaringiene) au fost identificate prin metode standard de laborator. Tulpina de referinţă, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 a fost utilizată pentru controlul de calitate al testărilor.

Testarea sensibilităţii am efectuat-o conform procedeelor recomandate de ghidul National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002) (1) prin metoda diluţiilor în agar Mueller-Hinton. Plăcile cu diluţii de conservant în agar au fost inoculate cu un inocul cu densitatea de 10^5 UFC/spot. Plăcile au fost incubate la 37^0C pentru 24 ore, iar concentraţia minimă inhibitorie (CMI) a fost considerată ca fiind cea mai mică concentraţie de agent antimicrobian care inhibă creşterea microbiană vizibilă.

Agenţi antimicrobieni: esterii metil şi propil ai acidului para-hidroxibenzoic, pulberi care au solubilitate redusă în apă, dar foarte bună în etanol. Din soluţiile stoc am preparat diluţiile de testat, cu concentraţii cuprinse între 32-2048 mg/L. Activitatea acestor compuşi am comparat-o cu acţiunea acidului benzoic, testat în concentraţii de 16-512 mg/L.

REZULTATE

Tabelul I prezintă procentul tulpinilor de stafilococi coagulazo-pozitivi şi coagulazo-negativi inhibaţi la o anumită concentraţie a compuşilor testaţi.

Esterii metil şi propil ai acidului parahidroxibenzoic, utilizaţi drept conservanţi alimentari, sunt recunoscuţi că prezintă siguranţă în concentraţii de până la 0,1% (2). Pentru ca o substanţă să fie considerată ca un agent de conservare legal, producătorul trebuie să demonstreze că aceasta prezintă siguranţă pentru consumatori.

Ambii esteri ai acidului para-hidroxibenzoic sunt activi asupra stafilococilor în concentraţii care depăşesc această limită.

Aproximativ 80% din stafilococii investigaţi sunt inhibaţi la concentraţii de 4 ori mai mici decât limita admisă pentru esterul metil al acidului para-hidroxibenzoic. Activitatea esterului propil al acidului parahidroxibenzoic se dovedeşte mai bună: toate izolatele testate sunt inhibate la concentraţii de 8 ori sub valoarea admisă.

Acidul benzoic, care, sub formă de benzoat de sodiu, reprezintă unul din cei mai utilizaţi conservanţi alimentari, este utilizat în concentraţii de 0,03% până la 0,1% (3). Peste 80% din stafilococi sunt inhibaţi la

TABELUL I
Activitatea *in vitro* a esterilor metil şi propil ai acidului parahidroxibenzoic asupra stafilococilor

Agent	Procentul tulpinilor inhibate la concentraţii de (mg/L)				
	32	64	128	256	512
Para-hidroxibenzoat de metil					
Stafilococi coagulazo-pozitivi (n=148)		2.7	18.9	58.1	20.3
Stafilococi coagulazo-negativi (n=286)		2.1	4.9	69.2	20.7
Para-hidroxibenzoat de propil					
Stafilococi coagulazo-pozitivi (n=148)	9.5	68.9	21.6		
Stafilococi coagulazo-negativi (n=286)	12.6	66.4	21		

concentraţia de 64 mg/L, mult mai mică decât limitele admise (300-1000 mg/L). Comparativ cu esterii metil şi propil ai acidului para-hidroxibenzoic, concentraţiile de acid benzoic necesare inhibării creşterii stafilococilor sunt mai mici.

DISCUŢII

Parabenele inhibă creşterea ciupercilor, mucegaiurilor şi bacteriilor şi pot fi încorporate ca agenţi de preservare în produse coapte pe bază de fructe, gemuri, jeleuri, măsline, siropuri, creme, paste (4,5).

Acţiunea antimicrobiană a parabenelor se manifestă prin inhibarea transportului nutrienţilor în celulă, germinării sporilor şi a respiraţiei şi sinteza AND, ARN şi proteinelor (6,7,8,9). Parabenele sunt eficiente la pH de peste 6,8-7, când alţi conservanţi nu sunt eficienţi.

Necesitatea eliminării sau diminuării procentului de nitriţi din produsele de carne, ca urmare a potenţialului cancerigen, a dus la alegerea parabenelor ca o alternativă a acestora, pentru asigurarea conservării şi a acţiunii antibotulinice. Robach şi Pierson (1978) (10) au demonstrat acţiunea bună a esterilor metil şi propil asupra *Clostridium botulinum*, *in vitro*.

Esterii metil şi propil ai acidului para-hidroxibenzoic sunt utilizaţi frecvent în asociere, pentru a amplifica activitatea antimicrobiană şi solubilitatea. În preparatele slab acide, când poate să apară modificarea mirosului, parabenele se pot asocia cu benzoatul de sodiu. Parabenele au toxicitate scăzută şi nivelul zilnic acceptat este de până la 10mg/Kg corp. Factori cum ar fi solubilitatea, constanta de disociere, nivelul toxicităţii, reactivitatea clinică au o importanţă deosebită. Solubilitatea preferenţială a parabenelor în lipide este o justificare a utilizării în medii apoase şi mai puţin în preparate care conţin lipide.

Activitatea parabenelor are spectru larg care include numeroase specii: *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Salmonella typhi, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Sacharomyces cerevisiae, Rhizopus nigricans, Aspergillus niger* (11). Încorporarea conservanţilor în produsele alimentare nu trebuie să permită apariţia tulpinilor rezistente, mai ales în cadrul acelor specii asupra cărora este utilizat. Posibila dezvoltare a rezistenţei bacteriene a fost un argument prin care autorităţile care stabilesc legislaţia în industria alimentară nu acceptă sau limitează utilizarea antibioticelor în prezervarea hranei.

Toate tulpinile de stafilococi coagulazo-pozitivi şi coagulazo-negativi investigate de noi au avut valori ale CMI mult mai mici decât concentraţiile parabenelor admise în preparatele destinate hranei.

Concentraţiile minime inhibitorii ale acidului benzoic şi parabenelor testate, obţinute de noi sunt în concordanţă cu valorile publicate de alţi autori. Wallhausser (1984) (12) comunică urmatoarele valori ale CMI pentru *S. aureus*: metilparaben-800mg/l, propil paraben-150mg/L şi acid benzoic-50-100mg/L.

CONCLUZII

Valorile CMI pentru esterii metil paraben şi propil paraben în cazul tulpinilor de stafilococi investigaţi nu depăşesc concentraţiile de 512 mg/L, respectiv 128mg/L. Aproximativ 80% din tulpini au CMI mai mici decât aceste valori. Aceste concentraţii sunt în limitele admise pentru a fi utilizate în conservarea alimentelor.

Esterii propil şi metil ai acidului para-hidroxibenzoic au o acţiune eficientă asupra stafilococilor, fără ca valorile CMI să se situeze sub limitele admise de legislaţie în produsele alimentare şi care nu sugerează instalarea rezistenţei faţă de aceşti conservanţi.

BIBLIOGRAFIE

1. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Wayne, PA. , 2002.
2. Sofos JN, Busta FF. Chemical Food preservatives. In: Russell AD, Hugo WB, Ayliffe GAJ, editors. *Principles and practice of desinfection, preservation and sterilization*. London: Blackwell Scientific Publications, 1992, 351-397.
3. Chipley JR. Sodium benzoate and benzoic acid. In: Branen AL, Davidson PM editors. *Antimicrobials in Foods*. New-York: Marcel Dekker, 1983, 11-35.
4. Davidson PM. Phenolic compounds. In: Branen AL, Davidson PM editors. *Antimicrobials in Foods*. New-York: Marcel Dekker, 1983, 37-74.
5. Jermini MFG, Schmidt-Lorenz W. Activity of Na-benzoate and ethyl-paraben against osmotolerant yeasts at different water activity values. *J Food Protection* 1987; 50: 920-927.
6. Eklund T. Inhibition of growth and uptake processes in bacteria by some chemical food preservatives. *J Applied Bacteriol* 1980; 48: 423-432.
7. Parker MS. Some effects of preservatives on the development of bacterial spores. *J Applied Bacteriol* 1969; 322-328.
8. Shiralkar ND, Rege DV. Mechanism of action of p-hidroxybenzoates. *Indian Food Packer* 1978; 32: 34-41.
9. Nes IF, Eklund T. The effect of parabens on DNA, RNA and protein synthesis in *Escherichia coli* and *Bacillus substilis*. *J Applied Bacteriol* 1983; 54: 237-242.
10. Robach MC, Pierson MD. Influence of p-hydroxybenzoic acid esters on the growth and toxin production of *Clostridium botulinum* 10755A. *J Food Sci* 1978; 43: 787-789.
11. Payne KD, Rico-Munoz E, Davidson PM. The antimicrobial activity of phenolic compounds against *Listeria monocytogenes* and their effectiveness in a model milk system. *J Food Protection* 1989; 52: 151-153.
12. Wallhausser KH. Antimicrobial preservatives used by cosmetic industry. In: Kabara JJ editor. *Cosmetic and drug preservation: Principles and Practice*. New-York: Marcel Dekker, 1984, 605-745.

NOUTĂŢI

PARODONTITA ŞI INFLAMAŢIA SISTEMICĂ

Parodontita severă este asociată cu nivele crescute ale markerilor inflamaţiei. Totuşi natura acestei asociaţii nu a fost determinată. Scopul studiului realizat la Eastman Dental Institute din Londra a fost de a vedea dacă răspunsul la terapia parodontală este asociat cu modificări ale markerilor serici ai inflamaţiei. 94 de subiecţi cu parodontită severă generalizată dar în rest sănătoşi au participat la un studiu prospectiv pe 6 luni. Parametrii parodontali şi markerii inflamaţiei (proteina C reactivă, interleukina-6) au fost monitorizaţi la începutul studiului şi la 2, respectiv 6 luni după terapia parodontală non-chirurgicală standard. La 6 luni după tratament s-au înregistrat scăderi semnificative ale nivelului IL-6 (p<0,001, scădere medie de 0,2 ng/l, 95% IC-0,1-0,4 ng/l) şi proteina C reactivă (p<0,0001, scădere medie de 0,5 mg/l, 95% IC-0,4-0,7 mg/l). Scăderea acestor markeri a fost semnificativă la subiecţii cu răspuns clinic bun la tratament. Parodontita pare să contribuie deci la inflamaţia sistemică. Rezultatele acestui studiu sunt un punct de plecare al cercetărilor ulterioare (D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the locaal infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83 (2): 156-160).

Cătălina Suzana Stîngu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ DENTARĂ ARTICOLE ORIGINALE

DATE EXPERIMENTALE PRIVIND MICRODURITATEA UNOR ALIAJE UTILIZATE ÎN TEHNOLOGIA METALO-CERAMICĂ

Iuliana Toma[1], Cipriana Ştefănescu[2], V. Rusu[2], M. Agop[3]
1 Universitatea "Ovidius" Constanţa
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Biofizică şi Fizică Medicală
3 Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi

EXPERIMENTAL DATA ABOUT MICROHARDNESS OF SOME ALLOYS USED IN METAL-CERAMIC TECHNOLOGY (Abstract) : The measurements of microhardness was achieved with a view to studying the influence of chemical composition and processings with a view to obtain metal- ceramic dental restorations. The materials used was : specimens of metal alloys (Remanium Cs) and specimens of metal alloys- ceramics (Remanium- Biodent ceramic) prepared through polish, lustre and acid attack ; the PMT3 machine for microhardness measurements ; a 50 grams weight and a length of loading 15 sec. The results of determinations are prove the tehnological process for cover metal structure of Remanium Cs with ceramics influence significantly the microhardness of metal ingot and Remanium further polish (with and without oxidation). **Key words** : METAL-CERAMICS INTERFACE, REMANIUM CS, REMANIUM S, MICROHARDNESS

Restaurările integral ceramice au un aspect foarte natural, însă, din nefericire, sunt fragile şi se fracturează sub solicitările de tracţiune ce apar în timpul utilizării lor (1). Restaurările metalice sunt tenace şi rezistă mult mai bine solicitărilor mecanice, dar sunt inestetice, nefizionomice, fiind utilizate cu precădere în zonele posterioare. Combinarea calităţilor fizionomice ale materialelor ceramice cu rezistenţa mecanică şi tenacitatea materialelor metalice a permis realizarea unor restaurări cu aspect foarte apropiat de cel natural şi caracteristici adecvate de rezistenţă mecanică : restaurările metalo-ceramice (2).

Deşi procedeul de acoperire cu ceramică a substratului metalic este cunoscut de secole, cunoaşterea factorilor ce influenţează realizarea unei bune legături metalo- ceramice este insuficientă. Progrese notabile au fost obţinute prin metoda măsurării unghiului de contact şi prin analize pe microprobe folosind microsonda electronică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am studiat microduritatea interfeţei aliaj Remanium Cs-ceramică Biodent (1). Măsurătorile efectuate au analizat influenţa compoziţiei chimice şi a prelucrărilor asupra aliajului metalic în vederea obţinerii unei bune legături metalo-ceramice (3). Microduritatea a fost măsurată pe probe metalografice, folosind microdurimetrul PMT 3, o masă de 50gr şi o durată a încărcării de 15 sec.

Pentru calculul microdurităţii a fost utilizată următoarea relaţie (3) :

$$H_V \square 17816.94 \square \frac{P}{N^2} \text{ [daN/mm}^2\text{]}$$ unde : P = masa greutăţii de încărcare, N = nr. diviziuni ale diagonalei urmei obţinută pe probă

TABELUL I

Aliajele dentare studiate sub formă de lingou şi prelucrate prin turnare şi acoperite cu ceramică

Nr. crt.	Denumirea materialului dentar	Compoziţia chimică	Forma
1	*Remanium CS*	61% Ni-26%Cr-11%Mo-1,5% Si + 1%(Fe,Ce,Al,Co)	Lingou Turnat+acoperit cu ceramică Turnat+oxidat superficial + acoperit cu ceramică
2	*Remanium S*	60,5% Co-28%Cr-9%W-1,5%Si + 1% (Mn,N,Nb)	Lingou

TABELUL II

Programarea experimentului pe baza analizei dispersionale monofactoriale

Determinări paralele	Tipul probei, microduritatea (nr. diviziuni)			Total
	Lingou	*Turnat +acoperit cu ceramică*	*Turnat + oxidat superficial + acoperit cu ceramică*	
1	89	91	89	
2	88	90	92	
3	85	96	97	
4	91	90	94	
5	84	88	102	
6	87	88	97	
7	83	90	97	
8	88	89	93	
9	81	120	92	
10	85	94	105	
Suma	*861*	*936*	*958*	*2755*
Media	86,1	93,6	95,8	91,8

Notă : Pentru a evita cât mai mult afectarea rezultatelor prin erorile de calcul, microduritatea s-a exprimat prin mărimea direct măsurată, adică numărul de diviziuni

TABELUL III

Analiza dispersională monofactorială pentru evaluarea influenţei prelucrării aliajului asupra microdurităţii acestuia

Sursa dispersiei	Suma pătratelor	Număr grade de libertate	Dispersia	F_{calc}
Tipul probei	517,27	2	258,63	6,185
Eroarea exper-mentală	1128,90	27	41,81	
Total	1646,17	29	-	-

Pentru compararea valorilor medii ale microdurităţii şi rezistenţei la compresiune ale materialelor dentare supuse investigării s-au folosit :

- testul t-Student pentru mărimi independente (4)
- analiza dispersională monofactorială în cazul probelor din acelaşi material, investigate în condiţii diferite (4).

REZULTATE EXPERIMENTALE ŞI DISCUŢII

În tabelul II sunt cuprinse datele experimentale obţinute prin măsurători de microduritate. În acest mod s-a studiat influenţa procesului de acoperire cu ceramică asupra acestei mărimi, în cazul aliajului *Remanium CS*, iar în tabelul III rezultatele analizei

TABELUL IV

Valorile măsurate ale numărului de diviziuni obţinute prin măsurători de microduritate şi valorile calculate ale microdurităţii

Determinări paralele	Remanium Cs		Remanium S	
1	80	139,19484	89	112,46648
2	83	129,31441	88	115,03706
3	83	129,31441	85	123,30062
4	83	129,31441	91	107,57722
5	86	120,44984	84	126,25383
6	86	120,44984	87	117,69679
7	86	120,44984	83	129,31441
8	84	126,25383	88	115,03706
9	81	135,77915	81	135,77915
10	84	126,25383	85	123,30062
Suma	*836*	-	*861*	-
Media	83,6	127,46	86,1	120,17

Notă : Pentru a evita cât mai mult afectarea rezultatelor prin erorile de calcul, microduritatea s-a exprimat prin mărimea direct măsurată, adică numărul de diviziuni

TABELUL V

Rezultatele comparării valorilor medii ale numărului de diviziuni utilizând testul Student pentru eşantioane de volum mai mic de 30 şi dispersii necunoscute ale variabilelor aleatoare

	Medie grup 1	Medie grup 2	Valoare test Student		Deviaţie standard grup 1	Deviaţie standard grup 2	Diferenţă
			calculată	teoretică			
Remanium Cs vs. *Remanium S*	83,6	86,1	-0,72	2,8	2,07	3,03	Semnificativă

Notă : Pentru a evita cât mai mult afectarea rezultatelor prin erorile de calcul, microduritatea s-a exprimat prin mărimea direct măsurată, adică numărul de diviziuni

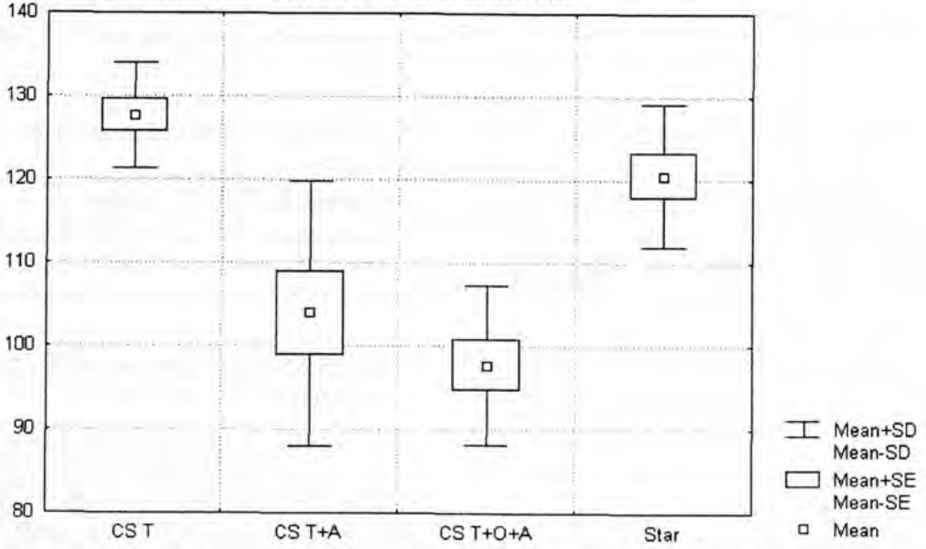


Fig. 1. Valorile microdurităţii probelor din aliaje dentare investigate. Valorile medii ale microdurităţii aliajelor Remanium Cs (T-turnat, T+A-turnat+acoperit, T+O+A- turnat+oxidat+acoperit) şi Remanium S

dispersionale efectuate (pentru alte detalii a se vedea ref. 4).

În tabelul IV sunt cuprinse datele experimentale, exprimate prin numărul de diviziuni ale urmelor obţinute prin măsurători de microduritate ale probelor de *Remanium Cs* şi *Remanium S*, iar în tabelul V rezultatele comparării mediilor, evidenţiindu-se influenţa compoziţiei chimice asupra acestei mărimi. Pentru a compara valorile medii ale microdurităţii, s-a verificat pentru cele două aliaje dentare ipoteza egalităţii mediilor folosind testul Student pentru variabile independente, cu dispersii necunoscute şi diferite, eşantioanele având volumul mai mic de 30 determinări (pentru alte detalii a se vedea ref. 4).

Aşa cum se observă din tabelul V, compoziţia chimică a aliajului are o influenţă semnificativă asupra microdurităţii aliajelor investigate.

În figura 1 sunt indicate grafic valorile microdurităţii probelor din aliaje dentare investigate.

CONCLUZII

Principalele concluzii sunt următoarele:

- S-au efectuat determinări de microduritate pe aliaje Remanium Cs, Remanium S, Remanium S şi Remanium CS după acoperire cu ceramică, folosind microdurimetrul PMT3.
- S-a arătat că procesul de acoperire cu ceramică a aliajului Remanium CS influenţează în mod semnificativ microduritatea aliajului Remanium CS, însă diferenţe semnificative există doar între microdurităţile aliajului sub formă de lingou şi cel prelucrat ulterior, indiferent de prelucrare.
- Compoziţia chimică a aliajului are o influenţă semnificativă asupra microdurităţii aliajelor investigate

BIBLIOGRAFIE

1. Craig RG. *Restorative dental materials*. Mosby-Year Book Inc, 1997. Trad. Găureanu M. Materiale dentare restaurative. Bucureşti: Ed. All educational, 2001.
2. Huang H-H. Surface characterization of passive film on NiCr-based dental casting alloys. *Biomaterials* 2003 ; 24: 1575-1582.
3. Pumnea C, Dina I, Sorescu Fl, Dumitru M, Niculescu. *Tehnici speciale de analiză fizico-chimică a materialelor metalice*. Bucureşti: Ed. Tehnică, 1988.
4. Nistor I. *Analiză numerică*. Iaşi: Ed. Universităţii Tehnice "Gh. Asachi", 1996.
5. Kurz W, Mercier JP, Zambelli G,. *Introduction a la science des materiaux*. Lausanne: Presse Politechniques et Universitaires Romasndes, 1991.
6. Askeland DR. *The Science and Engineering of Materials*. Boston: PWS-Kent Publishing Comp, 1994.
7. Lupu I, Grigorescu F, Lupu L. *Analiza instrumentală în metalurgie şi construcţii de maşini*. Bucureşti: Ed. Tehnică, 1986.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

INFLUENŢA CONTAMINĂRII CU SALIVĂ ASUPRA PERCOLĂRII CAVITĂŢILOR DE CLASA A V-A RESTAURATE CU TREI TIPURI DE MATERIALE ADEZIVE

Gianina Iovan[1], Simona Stoleriu[1], S. Andrian[1], V. Dia[2], Irina Draga Căruntu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina Dentistică Conservatoare-Cariologie
3 Disciplina de Histologie
2 Serviciul Laboratoare MITTAL STEEL Iaşi

INFLUENCE OF SALIVA CONTAMINATION ON MICROLEAKAGE AROUND CLASS V CAVITIES RESTORED WITH THREE DIFFERENT TYPES OF ADHESIVE MATERIALS (Abstract): The recent improvement of adhesive materials should decrease the risk related to saliva contamination. The aim of this study was to evaluate the effect of saliva contamination on the microleakage within class V cavities restored with three different types of materials: conventional glass ionomer cement, composite resin and compomer. 30 human extracted teeth were randomly divided in 3 equal groups. In each group, class V cavities were prepared on both facial and lingual surfaces (but joint for glass ionomer cement and bevelled incisal margin for composite resin and compomer). The lingual cavities were contaminated with saliva prior to restoration, while the facial cavities were not contaminated, serving as control. After water storage for 24 hours, teeth were immersed in 1% methylene blue solution for 24 hours. The axial sections were viewed under an optical microscope and the extent of dye penetration along cervical, axial and incisal margins was measured in millimetres. Statistic analysis showed that under salivary contamination, microleakage increased along the cervical margin of restoration for all three tested materials. Saliva contamination resulted in microleakage within the axial wall of the cavity only for the conventional glass ionomer cement. These data indicate that composite resin and compomer used together with new adhesives seem to be less sensitive to saliva contamination compared to conventional materials. However, under saliva contamination, cervical microleakage cannot be completely prevented and proper isolation should still be mandatory. **Key words**: MICROLEAKAGE, SALIVA CONTAMINATION, RESTORATIVE MATERIALS

Izolarea câmpului operator reprezintă o etapă obligatorie de lucru, avantajele acesteia fiind optimizarea accesului şi vizibilităţii, protecţia operatorului şi a pacientului, eficienţa operaţională, dar mai ales asigurarea unui câmp operator necontaminat ce contribuie decisiv la funcţionarea ulterioară a materialului de restaurare la parametri estimaţi de producător. Utilizarea materialelor adezive ca soluţie de restaurare impune noi standarde ale izolării, necesare pentru stabilirea unei interacţiuni directe între substratul dentar necontaminat şi material pe parcursul unui protocol operator complicat şi îndelungat (1). Din păcate, în practică se utilizează frecvent doar aspiratoarele de salivă şi materialul absorbant de tipul rulourilor şi compreselor sterile, care nu asigură decât o izolare limitată şi pasageră a câmpului de lucru.

Scopul acestei lucrări a fost evaluarea spaţiului de percolare marginală apărut în cazul unor cavităţi de clasa a V-a restaurate cu ciment ionomer de sticlă convenţional, material compozit şi compomer, în condiţii de necontaminare şi ulterior de contaminare a peretelui cervical al cavităţii cu fluid oral.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au utilizat 30 dinţi umani proaspăt extraşi, pe ale căror feţe vestibulare şi orale s-au realizat cavităţi de clasa a V-a astfel încât pragul cervical să fie plasat la nivelul joncţiunii smalţ-cement. Prepararea cavităţilor s-a efectuat cu pietre diamantate sferice acţionate la viteze înalte sub irigare cu apă, astfel încât adâncimea să fie de 1mm, iar diametrul de de 2mm. Cavităţile care urmau să fie restaurate cu material compozit şi compomer au fost bizotate incizal cu pietre diamantate efilate. Cavităţile vestibulare au fost restaurate astfel: 10 cavităţi cu ciment ionomer convenţional (Ketac Molar, ESPE), 10 cavităţi cu material compozit hibrid (Herculite, Kerr), iar 10 cavităţi cu compomer (Compoglass, Vivadent). Cavităţile orale au fost contaminate cu fluid salivar şi apoi uscate şi restaurate cu acelaşi material ce fusese utilizat vestibular. In cazul cimentului ionomer de sticlă, cavităţile au fost contaminate cu salivă şi uscate anterior plasării materialului, iar pentru celelalte materiale cavităţile au fost contaminate cu salivă după etapa de aplicare a agentului de condiţionare, apoi uscate, tratate cu răşina adezivă şi restaurate conform protocolului operator specific. Dinţii au fost hidrataţi 24 ore, apoi izolaţi cu lac pe toată suprafaţa cu excepţia zonelor adiacente restaurărilor şi introduşi în soluţie colorantă (albastru de metilen 1%) timp de 24 ore. S-au realizat apoi secţiuni axiale care au fost examinate la microscopul optic (Neophot 21). Valorile obţinute au fost prelucrate şi interpretate statistic utilizându-se un pachet de programe specializate.

REZULTATE

În cazul utilizării cimentului ionomer de sticlă, valorile percolărilor marginale la nivelul pereţilor cervical (PC), axial (PA) şi incizal/ocluzal (PI) al cavităţilor, pot fi urmărite în tabelul I.

La nivelul peretelui cervical, în cazul cavităţilor necontaminate, valorile percolărilor au variat între 0,5 mm şi 0,7 mm, pentru cavităţile contaminate valorile fiind de 1mm în cazul tuturor probelor. Dacă la nivelul peretelui axial în situaţia cavităţilor necontaminate nu s-a înregistrat nici o percolare, în cazul cavităţilor contaminate valorile percolării au variat între 0,5 mm şi 2 mm. La nivelul peretelui incizal în cavităţile necontaminate s-au înregistrat percolări doar pentru 3 probe (valori cuprinse între 0,5 mm şi 1mm), în cavităţile contaminate acestea înregistrându-se pentru 5 probe (valori cuprinse între 0,2 mm şi 2 mm).

În situaţia utilizării materialului compo-

TABELUL I

Valorile percolărilor marginale în cazul cimentului ionomer de sticlă

Cavitate necontaminată				**Cavitate contaminată**			
	PC	PA	PI		PC	PA	PI
Proba 1	0,5mm	-	-	Proba 1	1mm	1mm	-
Proba 2	0,6mm	-	1mm	Proba 2	1mm	0,5mm	1mm
Proba 3	0,7mm	-	-	Proba 3	1mm	2mm	-
Proba 4	0,5mm	-	-	Proba 4	1mm	1mm	0,3mm
Proba 5	0,5mm	-	1mm	Proba 5	1mm	2mm	-
Proba 6	0,6mm	-	0,5mm	Proba 6	1mm	0,4mm	0,3mm
Proba 7	0,5mm	-	-	Proba 7	1mm	0,5mm	1mm
Proba 8	0,5mm	-	-	Proba 8	1mm	0,5mm	-
Proba 9	0,6mm	-	-	Proba 9	1mm	1mm	-
Proba 10	0,5mm	-	-	Proba 10	1mm	1mm	0,2mm

TABELUL II

Valorile percolărilor marginale în cazul utilizării materialului compozit

Cavitate necontaminată				Cavitate contaminată			
	PC	PA	PI		PC	PA	PI
Proba 1	-	-	-	Proba 1	0,7mm	-	-
Proba 2	0,1mm	-	-	Proba 2	0,5mm	-	-
Proba 3	-	-	-	Proba 3	0,5mm		-
Proba 4	-	-	-	Proba 4	1mm	0,2mm	-
Proba 5	0,2mm	-	-	Proba 5	0,5mm	-	-
Proba 6	-	-	-	Proba 6	0,5mm	-	-
Proba 7	0,1mm	-	-	Proba 7	0,3mm	-	-
Proba 8	-	-	-	Proba 8	0,5mm	-	-
Proba 9	-	-	-	Proba 9	0,5mm	-	-
Proba 10	0,1mm	-	-	Proba 10	1mm	0,1mm	-

TABELUL III

Valorile percolărilor marginale în cazul utilizării compomerului

Cavitate necontaminată				Cavitate contaminată			
	PC	PA	PI		PC	PA	PI
Proba 1	0,1mm	-	-	Proba 1	0,1mm	-	-
Proba 2	-	-	-	Proba 2	0,1mm	-	-
Proba 3	-	-	-	Proba 3	0,4mm		-
Proba 4	-	-	-	Proba 4	0,1mm	-	0,2mm
Proba 5	0,1mm	-	-	Proba 5	0,1mm	-	-
Proba 6	-	-	-	Proba 6	0,2mm	-	-
Proba 7	-	-	-	Proba 7	0,4mm	-	-
Proba 8	-	-	-	Proba 8	0,2mm	-	-
Proba 9	-	-	-	Proba 9	0,1mm	-	-
Proba 10	0,1mm	-	-	Proba 10	0,1mm	-	0,1mm

zit pentru restaurare, valorile percolărilor la nivelul pereţilor cervical, axial şi incizal pot fi urmărite în tabelul II.

Pentru cavităţile necontaminate valorile percolărilor cervicale au variat între 0,1 mmm şi 0,2 mm, fiind înregistrate doar în cazul a 3 probe. Pentru cavităţile contaminate, aceste valori au variat între 0,3 mm şi 1 mm, înregistrându-se în cazul tuturor probelor. La nivelul peretelui axial, pentru cavităţile necontaminate nu s-a înregistrat nici o percolare, pentru cavităţile contaminate valorile fiind cuprinse între 0,1 mm şi 0,2 mm. Atât pentru cavităţile necontaminate, cât şi pentru cele contaminate, nu s-au înregistrat percolări la nivelul peretelui incizal.

În situaţia utilizării compomerului pentru restaurare, valorile percolărilor la nivelul pereţilor cervical, axial şi incizal pot fi urmărite în tabelul III.

În cazul cavităţilor necontaminate, au fost înregistrate percolări la nivelul peretelui cervical doar în cazul a 3 probe, acestea având valori de 0,1 mm. Pentru cavităţile contaminate, percolările au variat între 0,1 mm şi 0,4 mm. În situaţia cavităţilor necontaminate nu s-au înregistrat percolări la nivelul pereţilor axial şi incizal, în timp ce pentru cavităţile contaminate nu s-au înregistrat percolări la nivelul peretelui axial, dar la nivelul peretelui incizal, aceste au fost prezente la două probe, valorile fiind de 0,1 mm respectiv 0,2 mm.

Valorile medii şi deviaţiile standard ale percolărilor la nivelul celor trei pereţi în cavităţile necontaminate şi contaminate sunt prezentate în tabelul IV.

Cele mai mici valori ale percolării la nivelul peretelui cervical în cazul cavităţilor necontaminate au fost înregistrate în cazul utilizării compomerului ca material de restaurare (valoare medie 0,03 mm), urmate de cele obţinute pentru material compozit (valoare medie 0,05 mm), cele mai mari valori ale percolării fiind obţinute în cazul utilizării cimentului ionomer de sticlă convenţional (valoare medie 0,55 mm). Pentru cavităţile contaminate se menţine aceeaşi ordine, cele mai mici valori fiind înregistrate pentru restaurările cu compomer, urmate de restaurările cu materialul compozit şi de cele cu ionomer de sticlă (valori medii de 0,18 mm, 0,6 mm, respectiv 1 mm).

TABELUL IV

Valorile medii ale percolării şi deviaţiile standard

Cavitate necontaminată				Cavitate contaminată			
	PC	PA	PI		PC	PA	PI
Ciment ionomer	0,55mm DS±0,2	-	0,25mm DS±0,4	Ciment ionomer	1mm	0,9mm DS±0,58	0,28mm DS±0,36
Material compozit	0,05mm DS±0,2	-	-	Material compozit	0,6mm DS±0,2	0,03mm DS±0,1	-
Compomer	0,03mm DS±0,1	-	-	Compomer	0,18mm DS±0,01	-	0,03mm DS±0,1

La nivelul peretelui axial în cazul cavităţilor necontaminate nu s-a înregistrat nici o percolare, în schimb în cazul cavităţilor contaminate valorile percolării în cazul utilizării materialului compozit pentru restaurare au fost de 0,03 mm, iar pentru cimentul ionomer tradiţional de 0,9 mm.

Pentru peretele incizal, în situaţia cavităţilor necontaminate, s-au observat percolări doar pentru obturaţiile cu ionomer de sticlă. În cavităţile contaminate percolările au fost de 0,03 mm în cazul compomerului şi nulă pentru compozit, cele mai mari valori înregistrându-se pentru obturaţiile cu ionomer de sticlă tradiţional.

La nivelului peretelui cervical, valorile percolării au fost mai mari în cazul contaminării salivare, indiferent de tipul de material de restaurare utilizat, în timp ce incizal percolarea nu a părut influenţată de contaminare, aspect evident mai ales în cazul materialului compozit care a demonstrat o sigilare perfectă la acest nivel în toate probele testate. Doar în cazul cimentului ionomer de sticlă, contaminarea cu salivă a diminuat evident capacitatrea de sigilare a restaurării, percolarea extinsă la nivelul peretelui axial fiind evidentă în toate probele examinate.

DISCUŢII

Marginea cervicală a restaurării constituie frecvent punctul de iniţiere al percolării bacteriene datorită caracteristicilor ţesuturilor de la acest nivel (prezenţa smalţului subţire aprismatic inadecvat pentru condiţionare sau chiar absenţa smalţului, proximitatea ţesuturilor parodontale) precum şi interferenţei componentelor salivare între substratul dentar şi materialul de obturaţie, survenită prin contaminarea accidentală din timpul procedurilor de restaurare.

Rezultatele studiilor ce evaluează percolarea marginală în absenţa contaminării sunt extrem de eterogene, atât datorită metodologiei de cercetare cât şi variabilităţii calităţii materialelor investigate. Multe dintre noile materiale şi sisteme adezive permit o sigilare bună la nivelul marginilor de smalţ şi rezultate inconstante la nivel cervical atunci când marginea este plasată în dentină sau cement radicular, mai ales în prezenţa contaminării salivare (1,2).

Rezultatele studiului nostru confirmă faptul că micro-percolarea pare a fi mai uşor de controlat atunci când marginea cavităţii este situată în smalţ, iar contaminarea cu salivă augmentează percolarea indiferent de materialul de obturaţie utilizat.

Faptul că rezultatele par mai bune în cazul utilizării compomerilor şi răşinilor compozite atât în cazul cavităţilor necontaminate cât şi a celor contaminate sugerează faptul că noile generaţii de adezivi par mai toleranţi la contaminarea salivară, dacă aceasta survine după mordansarea acidă, dar anterior, aplicării adezivului, aspect semnalat şi de alţi autori (3,4,5). Condiţionarea totală ar putea contribui şi ea la acest rezultat prin îndepărtarea detritusului dentinar remanent (6), ulterior timpul foarte scurt cât substratul dentar este contaminat cu salivă fiind insuficient pentru edificarea unei pelicule glico-proteice, care să interfereze complet adeziunea.

Rezultatele mai puţin satisfăcătoare obţinute în cazul cimenturilor ionomere de sticlă par surprinzătoare, ţinând cont de faptul că atât aderenţa lor chimică la smalţ şi dentină cât şi presupusa lor toleranţă la contaminare, susţinută de unii autori, le-ar recomanda tocmai în acest gen de situaţii clinice. Studiile par totuşi să indice faptul că cimenturile ionomere de sticlă tradiţionale nu asigură în mod constant o sigilare superioară a cavităţilor, aceste materiale fiind înlocuite tot mai frecvent cu cimenturi modificate cu răşini sau cu compomeri chiar şi în tehnici de tip laminat (1,7). Rezultatele obţinute pot fi explicate prin modul de aplicare a materialului, care s-a realizat fără o condiţionare anterioară a substratului ce ar fi putut îmbunătăţii aderenţa (8) precum şi prin maturarea post-priză îndelungată a cimenturilor ionomere de sticlă, fenomen ce afectează mult mai puţin celelalte două tipuri de materiale investigate.

CONCLUZII

Pentru toate materialele testate, percolarea a fost mai mare la nivelul peretelui cervical în cazul cavităţilor contaminate.

Mordansarea totală şi ameliorarea sistemelor adezive utilizate în cazul compozitelor şi compomerilor pare să diminueze amploarea şi incidenţa defectelor de adeziune survenite în cazul contaminării cu salivă pe termen scurt dar sigilarea marginală obţinută în acest caz este incostantă.

Sigilarea marginii cervicale a restaurărilor realizate cu materiale estetice adezive rămâne un deziderat dificil de atins în condiţiile unei izolări precare a câmpului operator.

BIBLIOGRAFIE

1. Dietrich T, Kraemer M, Losche GM, Wernecke KD, Roulet JF. Influence of dentin conditioning and contamination on the marginal integrity of sandwich class II restorations. *Oper Dent* 2000 ; 25 (5) : 401-410.
2. Evancusky JW, Meiers JC. Microleakage of compoglass-F and Dyract-AP compomers in class V preparations after salivary contamination. *Pediatr Dent* 2000 ; 22 (1) : 39-42.
3. Hitmi L, Attal JP, Degrange M. Influence of the time-point salivary contamination on dentin shear bond strength of 3 dentin adhesive systems. *J Adhes Dent* 1999 ; 1 (3) : 219-232.
4. Townsend RD, Dunn WJ. The effect of saliva contamination on enamel and dentin using a self-etching adhesive. *J Am Dent Assoc* 2004 ; 135 (7) : 895-901.
5. Eiriksson SO, Pereire PN, Swift EJ Jr, Heymann HO, Sigurdsson A. Effects of saliva contamination on resin-resin bond strength. *Dent Mater* 2004 ; 20 (1) : 37-44.
6. Luo Y, Tay FR, Lo ECM, Wei SHY. Marginal adaptation of a new compomer under different conditioning methods. *J Dent* 2000 ; 28 : 495-500.
7. Zyskind D, Frenkel A, Fuks A, Hirschfeld Z. Marginal leakage around V-shaped cavities restored with glass-ionomer cements : an in vitro study. *Quintessence Int* 1991 ; 22 (1) : 41-45.
8. Chen CN, Huang GF, Guo MK, Lin CP. An in vitro study of restoring bond strength of GIC to saliva contaminated enamel under unrise condition. *J Dent* 2002 ; 30 : 189-194.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

ASPECTE CLINICE ALE EVOLUŢIEI CARIILOR DENTARE ŞI A BOLII PARODONTALE LA BOLNAVII SUPUŞI CORTICOTERAPIEI

Şt. Lăcătuşu, Angela Ghiorghe
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa " Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Clinica de Odontologie si Parodontologie
Disciplina de Cariologie

CLINICAL ASPECTS OF THE EVOLUTION OF DENTAL CARIES AND PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS UNDER CORTICOTHERAPY (Abstract) : The glucocorticoides may run a higher caries risk both as a result of their medical condition and of the physical and physiological effects of their pharmacotherapy. Our clinical study reports the situation of the patients under corticotherapy whos odonto-periodontal condition was examined and we founded a rampant caries and periodontal disease. The slow evolution of a asimptomatic periodontal disease encouraged destruction of *teeth in rooth caries*. The rampant caries were correlated with immunodeficiency and the treatment of these caries must take into account the general treatment. **Key words** : GLUCOCORTICOIDES, RAMPANT CARIES, PERIODONTAL DISEASE

Există numeroase medicamente ale căror efecte secundare se răsfrâng asupra sistemului imunitar şi care pot favoriza răspândirea infecţiilor intra sau extra orale. Frecvent în cabinetul stomatologic putem întâlni pacienţi aflaţi în tratament de lungă durată cu preparate corticoide administrate pentru patologii variate de către medicii de alte specialităţi (1,2). Pare probabil ca efectul lor imuno-supresor să influenţeze evoluţia cariilor şi a bolii parodontale, boli de natură bacteriană, cunoscut fiind faptul că numeroase patologii imune prezintă răsunet asupra cavităţii orale (3,4).

Prezenţa cariilor în explozie este semnalată frecvent în literatura de specialitate la bolnavii cu imunodeficienţe primare sau secundare (5), de aceea, în cercetarea noastră clinică am urmărit prezenţa şi evoluţia bolii carioase şi parodontale la pacienţii prezentaţi aflaţi sub cortico-terapie pe termen lung. Pacienţii incluşi în studiu au fost selectaţi dintre cei care s-au prezentat pentru tratament stomatologic în Clinica de Odontologie şi Parodontologie a Facultăţii de Medicină Dentară Iaşi, pe baza datelor din anamneză, care au semnalat corticoterapia administrată timp îndelungat pentru diverse patologii. Examenele clinice odonto-parodontale au fost efectuate după igienizarea cavităţii orale, fiind consemnate localizarea şi întinderea cariilor cavitare şi necavitare, sensibilitatea la diverşi agenţi fizici şi chimici, vitalitatea pulpară. Examenul parodonţiului a înregistrat prezenţa şi amploarea recesiunilor gingivale, a pungilor parodontale, a mobilităţii dentare şi aspectul mucoasei orale şi gingivale. S-au efectuat examene complementare : în salivă - rata fluxului salivar de repaus şi stimulat, capacitatea tampon.

Considerăm că prezentarea acestor cazuri este concludentă pentru a semnala gravitatea şi complexitatea patologiei odonto-parodontale la bolnavii aflaţi sub corticoterapie.

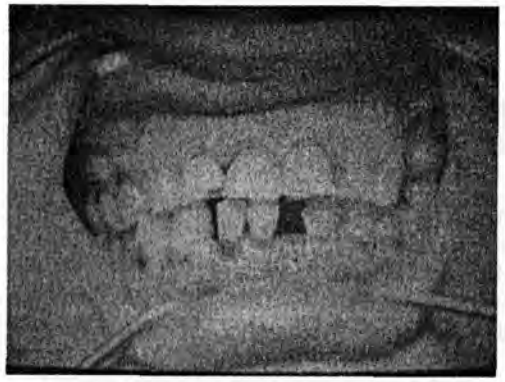


Fig. 1. Aspect clinic odonto-parodontal al pacientei A.M.

Cazul 1 - Pacienta A.M. în vârstă de 37 ani (fig. 1), aflată sub corticoterapie (Prednisolon) de 3 ani. Se constată prezenţa cariilor situate în zona cervicală care au tendinţa să înconjure dintele şi să îl secţioneze. Cariile evoluează fără dureri. Examenul parodontal pune în evidenţă prezenţa retracţiilor gingivale cu expunerea suprafeţelor radiculare în anumite zone afectate de carii, lipsa sângerărilor gingivale şi o reducere cantitativă a osului alveolar. Prin înregistrarea fluxului salivar am constatat valori reduse (RFR = 0,21 ml/min, RFS = 0,53 ml/min, CT = 3,8).

Cazul 2 - Pacienta V.A. de 28 ani (fig. 2, 3) s-a prezentat în clinică cu multiple resturi radiculare, ca urmare a distrucţiilor coronare extinse survenite prin evoluţia unor carii cu punct de plecare în zona cervicală. Cariile au evoluat fără dureri şi fără complicaţii acute pulpare sau periapicale şi au distrus coroanele dentare în aproximativ un an şi jumătate. Pacienta este diagnosticată cu leucemie, patologie pentru care s-a efectuat transplant de măduvă şi s-a administrat terapie cu citostatice şi preparate corticoide.

Cazul 3 - Pacientul B.I. în vârstă de 57 ani (fig. 4, 5), aflat în evidenţa clinicii noastre, este corticodependent de aproximativ 20 ani, suferind de astm bronşic. Anterior începerii curei cu Prednisolon, pacientul prezenta o dentiţie integră. La un an şi jumătate după începerea tratamentului, au început să apară carii în zona cervicală a dinţilor, care au evoluat fără dureri, afectând treptat şi celelalte feţe dentare. Încercarea de a le opri în evoluţie prin terapie clasică (prepararea cavităţilor şi aplicarea de obturaţii cu amalgam) nu a fost însoţită de succes. Chiar şi acoperirea unor dinţi prin coroane de înveliş a constituit un eşec pe termen lung, deoarece prin progresia rezorbţiilor osoase, suprafeţele radiculare au fost afectate de carii, care au evoluat rapid, secţionând dinţii. S-a constatat şi existenţa abraziilor dentare, care a fost corelată cu scăderea fluxului salivar şi lipsa lubrefierii.

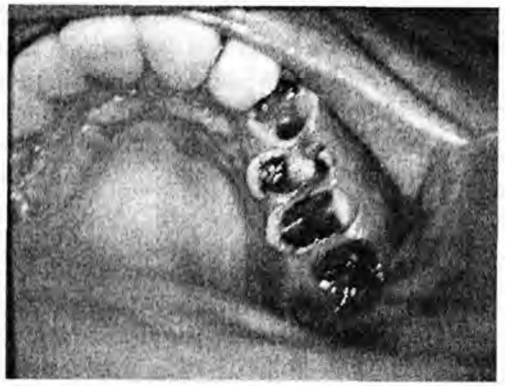


Fig. 2. Aspect clinic al cariilor la pacienta V.A.

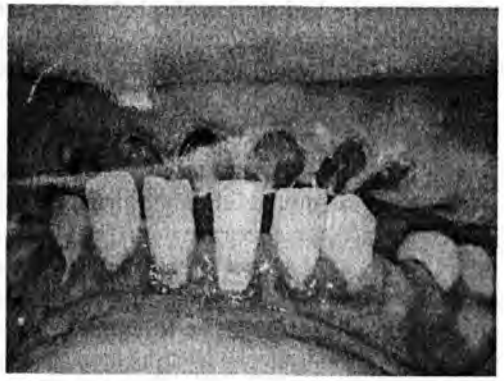


Fig. 3. Aspect clinic odontal al pacientei V.A.

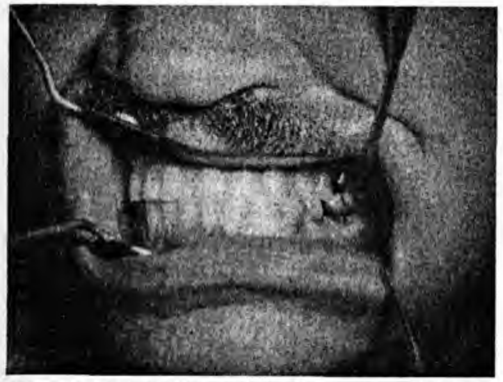


Fig. 4. Aspect clinic odontal al pacientului B.I.

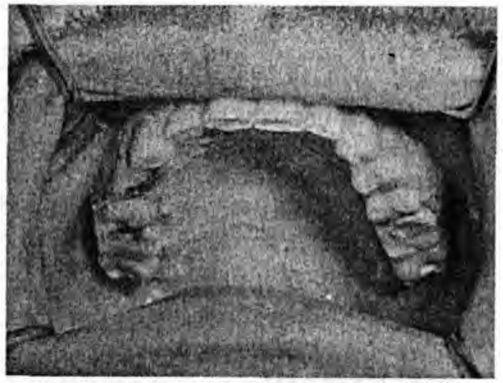


Fig. 5. Aspect clinic odontal maxilar la B.I.

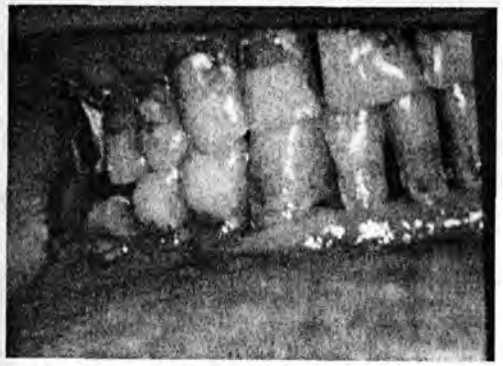


Fig. 6. Aspect clinic odontal iniţial al C.M.

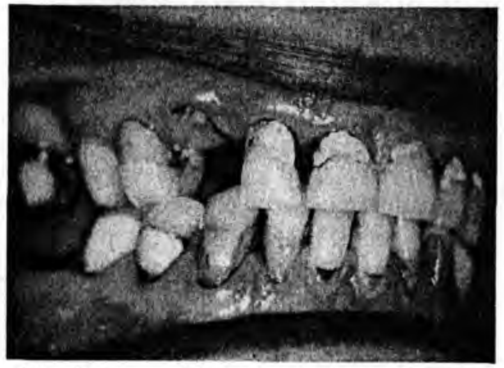


Fig. 7. Aspect clinic odontal ulterior al C.M.

Cazul 4 - Pacienta C.M. de 51 ani (fig. 6, 7) se prezintă în clinică, fiind afectată de leziuni carioase multiple situate în 1/3 cervicală, ce evolueazaă fără dureri, secţionând unele coroane. Pacienta este corticodependentă de 7 ani, suferind de o afecţiune cutanată cronică pentru care i se adminstrează această medicaţie. Restaurările efectuate cu cimenturi ionomere de sticlă - materiale considerate carioprofilactice, nu reuşesc să oprească evoluţia acestor carii. Constatăm o reducere cantitativă a tuturor ţesuturilor parodontale şi absenţa sângerărilor gingivale, deşi există factori de iritaţie locali.

DISCUŢII

Prezenţa distrucţiilor dentare în urma evoluţiei acute a leziunilor carioase la pacienţii aflaţi sub corticoterapie de lungă durată poate da naştere la multe discuţii. Modul de afectare a terenului derivă din efectele farmacologice ale acestor preparate corticoide. Administrate în doze mari, pe perioade îndelungate, ele intervin în mod principal asupra imunităţii mediată celular, determinând imunosupresia. Blocarea cu corticoide a reacţiilor de apărare care menţin echilibrul ecosistemului oral poate induce exacerbarea florei bacteriene cariogene mai ales în prezenţa unei igiene defectuoase şi a consumului de glucide între mese. Capacităţile de remineralizare a ţesuturilor dentare de către salivă sau pulpă sunt afectate prin prezenţa dezechilibrelor minerale. În această situaţie dispar barierele minerale ce survin în mod normal în calea progresiei proceselor carioase, distrugerea coroanelor având loc rapid. La acest proces contribuie şi deficienţele cantitative şi calitative ale salivei care are capacitatea tampon redusă.

CONCLUZII

Corticoterapia de lungă durată influenţează prin efectele secundare evoluţia cariilor şi a bolii parodontale.

Apariţia unor carii în explozie cu evoluţie rapidă se corelează cu stările de imunodeficienţă şi acest lucru poate fi considerat o dovadă a implicării mecanismelor imunologice în caria dentară.

Evoluţia concomitentă a bolii parodontale asimptomatice, favorizează distrucţia mai rapidă a dinţilor prin afectarea prin carii a suprafeţelor radiculare.

Nici o iniţiativă terapeutică odontală nu poate fi însoţită de succes fără cunoaşterea patologiei asociate şi efectuarea unui tratament cauzal, ce necesită conlucrarea cu medici de alte specialităţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Atkinson CJ, O'Connell A, Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases. *J Am Dent Assoc* 2001 ; 131 (3) : 345-356.
2. Merraw SJ, Reeve C. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1998 ; 129 : 201-206.
3. Edgar WM. Saliva, it's secretion, composition and function. *Br Dent J*1992 ; 172 : 279-285.
4. Meldrum AM, Thomson WM, Drummond BK, Sears MR. Is asthma a risk factor for dental caries? Findings from a cohort study. *Caries Res* 2001 ; 35 (4) ; 235-239.
5. Powell LV. Caries Risk Assessment : Relevance to the practitioner. *J Am Dent Assoc* 1998 ; 129 (3) : 349-353.

NOUTĂŢI

ANALIZA CANTITATIVĂ A FLAVONOIDELOR DIN PROPOLISUL DIN NORDUL CROAŢIEI

Cercetători din diferite colţuri ale lumii au fost atraşi de studiul structurii şi proprietăţile flavonoidelor, principalele componente ale propolisului. Au fost realizate numeroase studii referitoare la compoziţia propolisului din China, Taiwan, Brazilia, Noua Zeelandă şi alte ţări. Un articol foarte recent al unor cercetători din Croaţia, se referă la flavonoidele din compoziţia propolisului recoltat diferite regiuni ale acestei ţări. Din punct de vedere chimic, flavonoidele se împart în : flavone, flavanone, flavanoli, dihidroflavanoli şi calcone. Probele de propolis, recoltate din diferite regiuni ale Croaţiei continentale, prezintă consistenţă, culoare şi miros diferite. Poziţia geografică a probei nu influenţează caracteristicile fizice ale propolisului. Flavonoidele au fost determinate prin două metode colorimetrice independente, una servind determinării flavonelor şi flavonolilor şi cea de a doua metodă a fost utilizată pentru determinarea flavononelor. Comparând concentraţia de flavone şi flavanoli în probele de propolis din aceeaşi localitate şi din localităţi diferite, se observă că nu există diferenţe semnificative, cu excepţia celor două probe recoltate din vestul Croaţiei care conţin concentraţii scăzute de flavonoide. Pentru majoritatea probelor de propolis, flavonoidele se află între 15% şi 26%. Rezultatele obţinute arată o concentraţie uniformă de flavone şi flavonoli dar o diferenţă semnificativă a concentraţiei de flavanone. În concluzie, chiar dacă concentraţia de propolis recoltat din localităţi diferite sau din aceeaşi localitate variază, nu poate fi vorba de o influenţă a poziţiei geografice (Kosalec I., Bakmaz M, Pepeljnjak S, Knezevic SV. Quantitative analysis of the flavonoids in raw propolis from northern Croatia. *Acta Pharm* 2004 ; 54 : 65-72).

Ana-Maria Dănilă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

RANULA PLONJANTĂ

Eugenia Popescu[1], D. Gogălniceanu[1], Cristina Popa[1], V. Dănilă[1]
Oana Cârdei[1], C. Daniil[3], Otilia Lupaşcu[1], Elisabeta Laba[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Clinica de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială
2 Disciplina de Histologie
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
3 Clinica Radiologie - Oncologie

PLUNGING RANULA (Abstract) : The plunging ranula is a relatively uncommon phenomenon which represents a mucus escape reaction occurring from disruption of the sublingual salivary gland. We present a retrospective study over a 10 years period on patients suffering of plunging ranula treated in Oral and Maxillo-Facial Clinic, resumed by a clinical example. These 7 patients with plunging ranula are related to all the patients operated for ranula in the same period of time in our clinic and were analyzed on age, sex, imagistic exploration technique, treatment, and outcome. We found this kind of lesion both in children and young adults, between 10 to 40 years, more frequent on male (1.33/1). Two patients presented only the cervical form of ranula instead of the other five patients (both oral and cervical ranula), Only two of them received IRM examination. All of them received surgical treatment, the approach being cervical ; it was removed both the cyst and the sublingual salivary gland. The surveying period, except the last case, was 1 year and includes no reccurences. We consider, besides esthetic loss that the cervical approach of plunging ranula seems to be the optimal access both on lesion and sublingual gland. **Key words** : RANULA, PSEUDOCYST, SUBLINGUAL GLAND

Termenul de ranulă este în general utilzat pentru o leziune albăstruie, transparentă, care poate fi un chist mucos de retenţie sau mai frecvent un pseudochist de extravazare cu punct de plecare glanda sublinguală (1,2,3,4).

Din punct de vedere clinic, în funcţie de exteriorizare, ranula poate fi clasificată în trei tipuri : sublinguală, sublinguală-submandibulară şi submandibulară. Ranula sublinguală este ranula simplă (orală), în timp ce tipul sublingual-submandibular şi respectiv cel submandibular reprezintă ranula plonjantă sau cervicală (5).

Ranula plonjantă este rară şi se prezintă ca o tumefiere la nivelul gâtului, asociată sau nu cu o leziune concomitentă la nivelul planşeului oral (6). Când tumefierea intraorală nu este prezentă, diagnosticul este dificil. Aceste leziuni trebuie diferenţiate în principal de alte tipuri de leziuni chistice cum ar fi : chistul branhial, chistul dermoid lateral, chistul teratoid, higroma chistică (7). Analiza conţinutului, examenul IRM (8) sau CT orientează diagnosticul şi protocolul terapeutic. Deşi metodele de tratament ale ranulei plonjante sunt încă controversate, majoritatea autorilor sunt de acord că îndepărtarea glandei sublinguale este obligatorie pentru a preveni recidiva (1,2,3,4,5, 6,7,8,9,10,11,12).

Lucrarea prezintă un studiu retrospectiv

TABELUL I

Total bolnavi cu ranulă (1995- 2004)

Localizare		Număr	%
Orală		22	*75,86*
Orală - submandibulară	Ranulă plonjantă	5	*24,13*
- submandibulară		2	
Total		29	

TABELUL II

Repartiţia pe decade de vârstă a pacienţilor cu ranulă (1995-2004)

0-10 ani	*6 cazuri*
11-20 ani	*11 cazuri*
21-30 ani	*8 cazuri*
31-40 ani	*2 cazuri*
41-50 ani	*1 caz*
51-60 ani	*1 caz*
Total	*29 cazuri*

TABELUL III

Repartiţia pe decade de vârstă a pacienţilor cu ranulă plonjantă(1995-2004)

0-10 ani	-
11-20 ani	*4 cazuri*
21-30 ani	*2 cazuri*
31-40 ani	*1 caz*
41-50 ani	-
51-60 ani	-
Total	*7 cazuri*

pe 10 ani a pacienţilor internaţi în Clinica de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială Iaşi cu ranule plonjante.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1995- 2004 au fost spitalizaţi 29 de bolnavi cu ranulă, dintre care 7 (24,13%) cu ranulă plonjantă (tab. I).

Repartiţia pe decade de vârstă a evidenţiat că în ansamblu ranula a fost mai frecvent întâlnită în primele trei decade de viaţă, înregistrându-se 25 de cazuri (86,20) - tab.II.

Cei 7 bolnavi cu ranulă plonjantă au fost întâlniţi doar în decada a doua şi a treia de viaţă (tab. III). Vârsta cea mai mică a fost de 11 ani , iar cea mai mare de 37 ani.

Repartiţia funcţie de sex relevă predominanţa leziunii la bărbaţi într-un raport de 1,33 / 1 (4 bărbaţi şi 3 femei).

PREZENTARE DE CAZ

CŞ, 14 ani, a fost spitalizat în octombrie 2003 pentru o formaţiune chistică, albăstruie, relativ bine delimitată, situată în hemiplanşeul bucal drept, deformând în acelaşi timp şi regiunea submento-submandibulară dreaptă (fig. 1, 2, 3). Leziunea era moale, nedureroasă, fiind sesizată de aproximativ 2 luni. Pentru a preciza caracteristicile leziunii şi rapoartele cu elementele anatomice de vecinătate s-a practicat iniţial un examen ecografic (fig. 4), urmat de examen IRM (T1, T2 axial/sagital/coronal + angio RM - fig. 5.). Astfel s-a pus în evidenţă o formaţiune expansivă, lichidiană încapsulată, unicamerală, în contact pe partea medială şi inferioară cu glanda submandibulară dreaptă, cu contur net, dezvoltată atât intraoral, cât şi submandibular, cu diametrul 38/20/16 mm. Leziunea avea următoarele rapoarte : extern - glanda submandibulară dreaptă ; intern - planşeul bucal şi baza limbii (marginea dreaptă).

Sub anestezie generală s-a practicat extirparea chistului împreună cu glanda submandibulară şi sublinguală dreaptă pe cale cutanată submandibulară (fig. 6, 7, 8). Evoluţia a fost bună. Revenit la control peste 6 luni şi apoi la 1 an, nu s-a constatat reci-

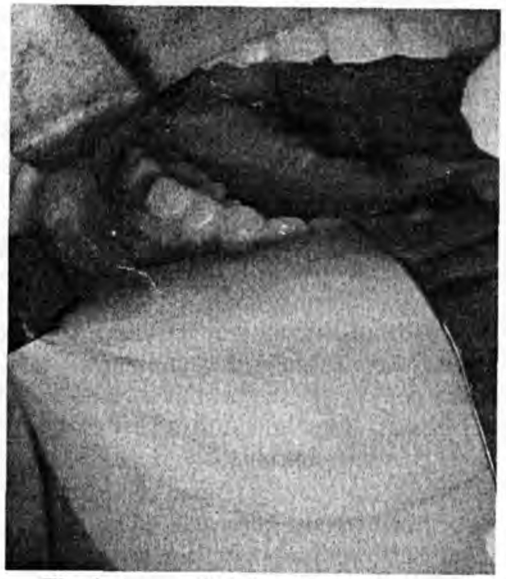


Fig. 1. Aspect clinic intraoral preoperator

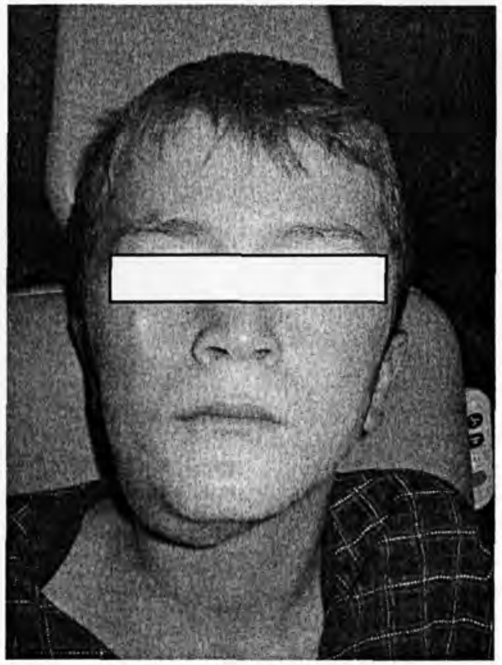


Fig. 2. Aspect preoperator : deformarea regiunii submento-submandibulare drepte

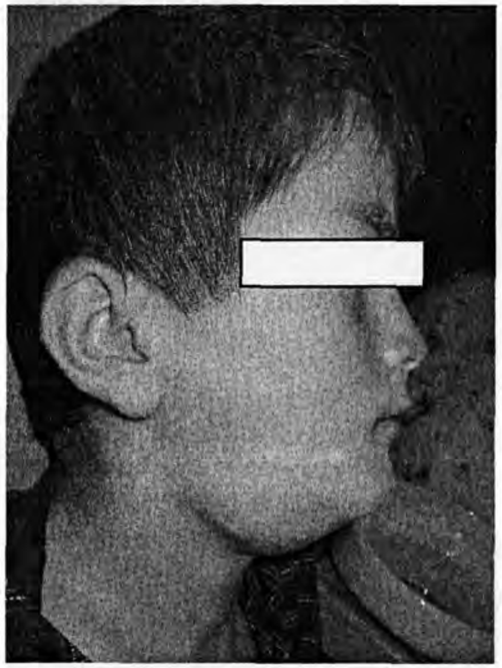


Fig. 3. Aspect preoperator de profil : tumefiere difuză submandibulară dreaptă

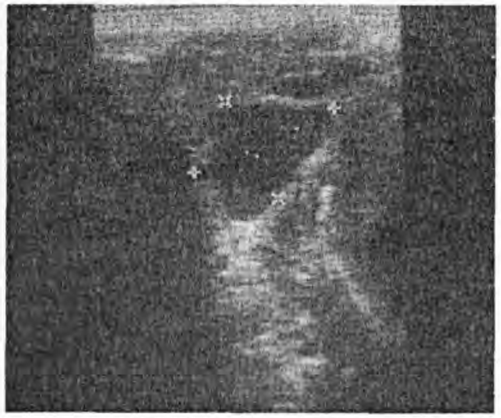


Fig. 4. Ultrasonografia : leziune hipoecogenă submandibulară dreaptă

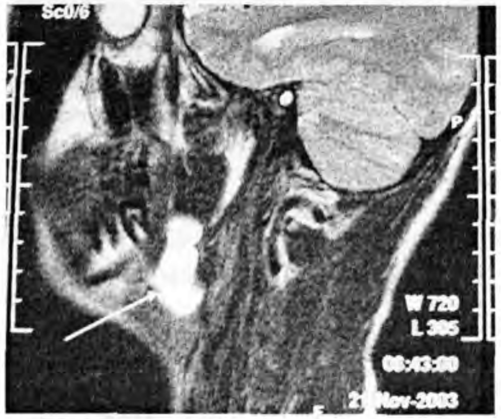


Fig. 5. Examenul IRM evidenţiază o leziune chistică intraorală şi submandibulară dreaptă

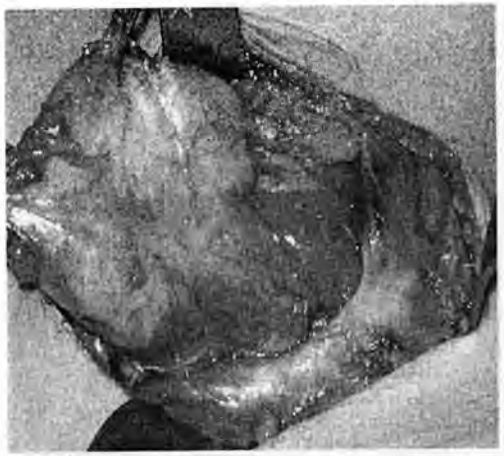


Fig. 6. Aspect introperator : extensia ranulei prin hiatusul dintre milohioidian şi hioglos

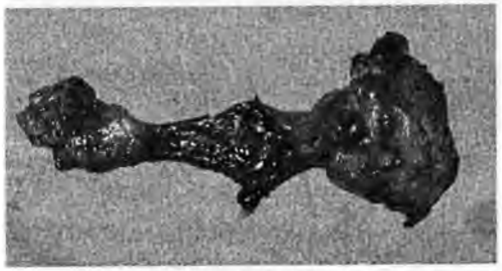


Fig. 8. Aspectul piesei operatorii

divă. Examenul anatomo-patologic a confirmat diagnosticul de ranulă, evidenţiind perete conjunctiv neepitelizat, intens vascularizat, şi glande salivare cu sialadenită cronică.

DISCUŢII

Incidenţa reală a ranulei (inclusiv a celei plonjante), nu se cunoaşte. În literatura engleză de specialitate până în 1987 au fost raportate doar 89 de cazuri de ranulă plonjantă bine documentate (12).

Clinic se prezintă ca o tumefiere laterală, fluctuantă, asimptomatică, centrată pe triunghiul submandibular, cu dimensiunea medie de 4-10 cm, dar care se poate extinde superior în spaţiul parafaringian până la baza craniului, inferior spre regiunea supraclaviculară şi chiar în mediastin, posterior

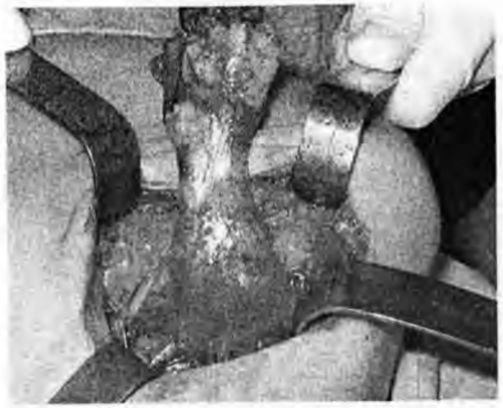


Fig. 7. Aderenţa ranulei la glanda submandibulară dreaptă

în spaţiul retrofaringian sau anterior submental (1,2,8).

Extensia spre regiunile gâtului se face pe două căi (3) : de-a lungul lobului profund al glandei submandibulare, între muşchii milohioidian şi hioglos sau prin dehiscenţe congenitale ale muşchiului milohioidian prin care proemină o parte din glanda sublinguală - 'butoniera' lui Gaughran. Cea de-a doua cale a fost demonstrată prin studii efectuate pe cadavre (Gaughran 1963, Engel et al. 1987, citaţi de Kobayashi (3), ce au pus în evidentă într-un procent cuprins între 36,1–45% existenţa 'butonierei milohioidiene'.

Deşi etiopatogenia ranulei plonjante nu se cunoaşte cu exactitate, leziunea fiind asociată cu anomalii congenitale, traumatisme sau afecţiuni ale glandei sublinguale, în prezent este acceptat că sursa acestei entităţi o reprezintă glanda sublinguală (2,3,5,7,8).

După Catherine Flaitz et al. (1), 45% din pacienţii cu ranulă cervicală declară că aceasta a fost precedată de ranulă sublinguală, iar 34% prezintă concomitent leziuni orale şi cervicale. În plus, o parte din pacienţi menţionează intervenţii anterioare pentru : ranulă intraorală, îndepărtare de calculi, transpoziţii ale canalelor glandei submandibulare etc. Doar 1/5 din pacienţii

cu ranulă plonjantă au prezentat numai manifestare cervicală, lipsind atât istoricul, cât şi manifestarea orală (1).

În studiul nostru, examenul clinic a evidenţiat în 5 cazuri prezenţa concomitentă a ranulei sublinguale. În 2 cazuri s-a constatat ranulă plonjantă fără manifestare orală. În toate cele 7 cazuri de ranulă plonjantă, diagnosticul clinic a fost susţinut de cel histo-patologic ce a evidenţiat un perete chistic subţire necăptuşit de plan scuamos epitelial.

Deşi examenul CT şi IRM sunt de mare ajutor în determinarea originii şi extinderii leziunii, nu le-am putut utiliza decât în doua situaţii clinice. Ultrasonografia ne-a fost accesibilă în marea majoritate a cazurilor , dar informaţiile obţinute au fost limitate. La doi pacienţi, pentru a putea aprecia extensia leziunii s-a practicat puncţie evacuatorie şi introducerea de lipiodol extrafluid (neputându-se efectua la acel moment alte explorări).

În ceea ce priveşte tratamentul ranulei plonjante, opiniile autorilor converg spre cel chirurgical (1-12).

Parekh et al. (12), în studiul retrospectiv pe 89 de cazuri, evidenţiază rata de recidivă a fiecărui procedeu chirurgical :

- 70% după incizia şi drenajul chistului,
- 53% după marsupializare,
- 85% după extirparea chistului pe cale cervicală,
- 2% după extirparea glandei sublinguale pe cale cervicală sau intraorală.

Autorul sugerează că metoda optimă de tratament pentru ranula plonjantă este extirparea glandei sublinguale cu drenaj intraoral al tumefierii submandibulare.

Pe aceeaşi linie, Davison et al. (2), analizând retrospectiv 20 de cazuri de ranulă plonjantă, afirmă că îndepărtarea glandei sublinguale pe cale cutanată sau intraorală este importantă în tratamentul acestei leziuni, chiar fără extirparea completă a pseudochistului. La 13 pacienţi, concomitent s-a extirpat şi glanda submandibulară.

Ichimura et al. (10) sugerează chiar în cazurile de ranulă plonjantă fără manifestare intraorală abordarea cervicală deoarece, pe această cale se poate evidenţia prezenţa de ţesut glandular sublingual ectopic, pe suprafaţa inferioară a milohioidianului.

La 5 din cei 7 bolnavi internaţi în clinica noastră, extirparea ranulei s-a efectuat pe cale mixtă, împreună cu sialadenectomie submandibulară şi sublinguală datorită rapoartelor strânse de continuitate ale leziunii cu cele două glande salivare cât şi dimensiunilor mari ale pseudochistului. În 2 cazuri, tot cu abord cervical, s-a practicat doar extirparea chistului împreună cu glanda sublinguală.

Exceptând ultimul caz operat în decembrie 2004, perioada de urmărire postoperatorie a fost de aproximativ 12 luni, neînregistrându-se recidive

CONCLUZII

În cadrul leziunilor chistice ale planşeului oral, ranula plonjantă rămâne o entitate rară. Posibilităţile extensive de-a lungul planurilor fasciale ale gâtului ridică specialistului probleme legate de diagnostic şi tratament.

Date fiind teoriile actuale privind patogenia acestei entităţi, ablaţia glandei sublinguale este importantă, prevenind recidivele.

BIBLIOGRAFIE

1. Flaitz C, Kicks J. Mucocele and ranula. *eMedicine.com*, 2002.
2. Davison MJ, Morton RP, McIvor NP. Plunging ranula : clinical observations. *Head and Neck* 1998 ; 20 (1) : 63-68.

3. Kobayashi T, Ochi K, Komatsuzaki Y, Sugiura N, Saito S. Blanket removal of the sublingual gland for treatment of plunging ranula. *Laryngoscope* 2003 ; 113 : 386-388.
4. DeVisscher JGAM, van der Wal KGH, deVogel PL. The plunging ranula : pathogenesis, diagnostic and management. *J Craniomaxillofacial Surg* 1989 ; 17 : 182-185.
5. Morita Y, Sato K, Kawana M. Treatment of ranula - excision of the sublinguala gland versus marsupialisation. *Int J O.R.L. - Auris, Nasus, Larynx* 2003 ; 1 : 1-4.
6. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot CM. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sidney, Toronto : WB Saunders Comp, 2002, 391-392.
7. Lin YH, Kao CH. Syncronus contralateral oral and cervical ranula. *Otholaryngology Head and Neck Surgery* 2001 ; 125 (4) : 420-421.
8. Shelley MJ, Yeung KH, Bowley NB, Sneddon KJ. A rare case of an extensive plunging ranula : Discussion of imaging, diagnosis and management. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod* 2002 ; 93 : 743-746.
9. Baurmash HD. Mucoceles and ranulas. *J Oral Maxillofacial Surg* 2003 ; 61 : 369-378.
10. Ichimura K, Ohta Y, Tayama N. Surgical management of the plunging ranula : a review of seven cases. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1994 ; 32 (6) : 392.
11. Iida S, Kogo M, Tominaga G, Matsuya T. Plunging ranula as a complication of intraoral removal of a submandibular sialotith. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 2001 ; 39 : 214-216.
12. Parekh D, Stewart M, Joseph C, Lawson HH. Plunging ranula. A report of 3 cases and a review of the literature. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1987 ; 74 : 307-309.

NOUTĂŢI

EFECTUL LACTOBACILULUI GG ASUPRA CREŞTERII PRODUCŢIEI DE GAMMA-INTERFERON LA SUGARII CU ALERGIE LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACĂ

Bacteriile probiotice sunt benefice pentru maturarea sistemului imun al sugarului. Pentru examinarea rolului bacteriilor probiotice în tratamentul alergiei la proteinele laptelui de vacă şi al dermatitei Ig E- mediate, autorii au investigat efectele imunologice ale Lactobacilului rhamnosus GG (LGG) şi ale unei mixturi din patru specii bacteriene (MIX). Într-un studiu randomizat dublu-orb, concomitent cu dieta de excludere şi tratamentul cutanat, s-a administrat sugarilor suspectaţi de alergie la proteinele laptelui de vacă LGG, MIX şi un placebo timp de patru săptămâni. După stimularea anti-CD3 şi anti- CD 28, au fost măsurate nivelurile gamma-interferonului, interleukinei-4, -5 şi –12 în supernatantul din cultură prin ELISA. Producţia de gamma-interferon, interleukină-4 şi –5 pe limfocitele CD4 a fost măsurată prin fluorescenţă. Secreţia gamma-interferonului înainte de tratament a fost semnificativ mai mică la sugarii cu alergie la proteinele laptelui de vacă comparativ cu cei fără alergie la proteinele laptelui de vacă. La sugarii cu alergie la proteinele laptelui de vacă şi la cei cu dermatită Ig E-mediată care au primit LGG, nivelul gamma-interferonului a crescut comparativ cu grupul care a primit placebo. Secreţia interleukinei-4 a crescut semnificativ la sugarii cu alergie la proteinele laptelui de vacă care au primit MIX , dar nu şi la cei care au primit LGG. Concluzii : răspunsul deficitar al gamma-interferonului pare a fi legat de alergia la proteinele laptelui de vacă. LGG creşte producţia de gamma-interferon la sugarii cu alergie la proteinele laptelui de vacă şi la cei cu dermatită Ig E-mediată şi astfel poate fi un semnal imunomodulator TH1 benefic. Mixtura care conţine, de asemenea, LGG modulează diferit răspunsul imun (Pohjavuori E, Viljanen M., Korpela R, Kuitunen M, Tiitanen M. Vaarala O, Savilahti E. Lactobacillus GG effect in increasing IFN –gamma production in infants with cow's milk allergy, *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114, 1 : 131-136).

Dana Anton

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

METODE DE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIC ÎN BOALA PARODONTALĂ. POSIBILITĂŢI ŞI LIMITE

Cătălina Suzana Stîngu[1], Tatiana Turcu[1], Şt. Dimitriu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Microbiologie
2 Clinica de Boli Infecţioase

METHODS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS IN PERIODONTAL DISEASE (Abstract) : Microbiological findings together with clinical and radiological diagnosis are essential for rationale use of antibiotics in periodontal disease. Methods used for microbiological diagnosis are : microscopy, cultivation, gas liquid chromatography, PCR, immuno-assays (ELISA, immunofluorescence), FISH. Each of them has some advantages and disadvantages related to cost, accessibility, sensitivity, duration. The most used today are cultivation and PCR techniques. **Key words** : PERIODONTAL DISEASE, PERIODONTAL MICROBIOLOGY, DIAGNOSIS

Diagnosticul microbiologic completează diagnosticul clinic şi radiologic în boala parodontală şi este esenţial pentru folosirea raţională a terapiei antibiotice topice şi sistemice.

Această abordare are la bază următoarele motive :

- boala parodontală este o boală infecţioasă iar cunoaşterea agenţilor etiologici poate in principiu îmbunătăţi diagnosticul şi terapia
- nu toţi pacienţii au un răspuns favorabil la terapia mecanică stomatologică
- folosirea raţională a antibioticelor presupune cunoaşterea etiologiei (1,2)
- *Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsytensis, Actinobacillus actinomycetemcomitans* sunt consideraţi cei mai importanţi patogeni parodontali (3).

Principalele metode aplicate în studiul patogenilor parodontali sunt : microscopia optică : cu fond luminos, cu fond negru şi cea cu contrast de fază, cultivarea, tehnicile PCR, testele imunoenzimatice - ELISA, BANA, imunofluorescenţa, GLC (gaz lichid cromatografie).

Fiecare din aceste tehnici are anumite avantaje şi dezavantaje ce ţin de cost, accesibilitate, intervalul de timp necesar obţinerii rezultatelor, sensibilitate.

MATERIAL ŞI METODĂ

La 5 pacienţi cu parodontită cronică s-a efectuat examenul microbiologic folosind metode de diagnostic disponibile intr-un laborator clinic : microscopia cu fond luminos, cultivarea şi identificarea biochimică.

REZULTATE

Datele obţinute folosind metodele menţionate sunt ilustrate în figurile 1, 2, 3.

Examenul microscopic a evidenţiat prezenţa de celule inflamatorii, numeroase treponeme şi bacili gram negativi polimorfi.

Creşterea pe mediul Schaedler a fost importantă, coloniile mici de tip S, pigmentate în negru, si coloniile mici de tip S,

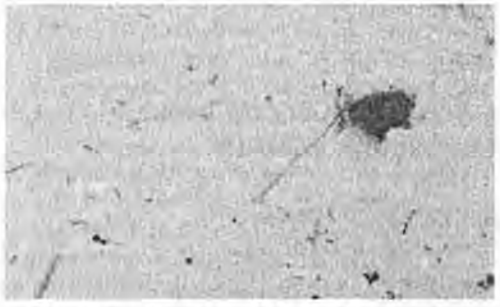


Fig. 1. Frotiu colorat Gram (1000x) obţinut direct din placa bacteriană subgingivală arătând numeroase treponeme, bacili gram negativi sub formă de virgulă, filamente gram negative, o celulă inflamatorie, cocobacili şi coci gram pozitivi

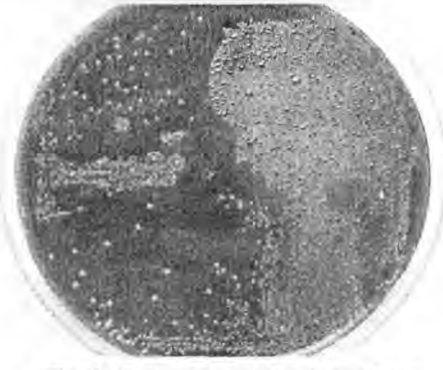


Fig. 2. Cultura pe mediul Schaedler a conţinutului pungii parodontale a unui pacient cu parodontită cronică.

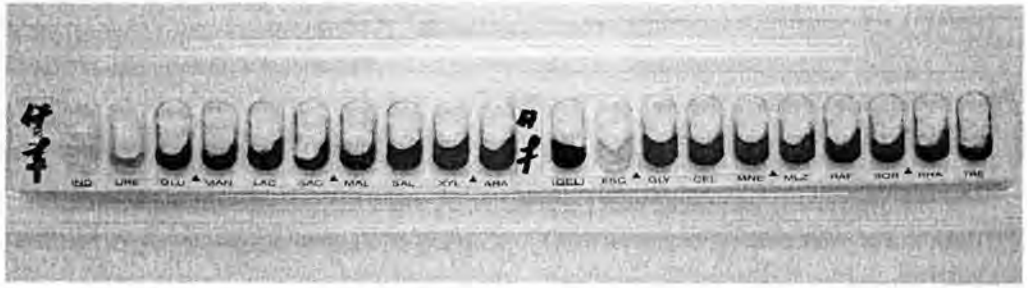


Fig. 3. Galerie de identificare biochimică ID ANA 20 A (BioMerieux)

alb-gălbui fiind identificate prezumptiv cu ajutorul galeriilor API ANA 20 A.

Identificarea s-a făcut până la nivel de gen: *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*.

DISCUŢII

Microscopia cu fond luminos este o tehnică rapidă, ieftină accesibilă tuturor laboratoarelor şi care prin evidenţierea reacţiei inflamatorii şi a prezenţei în număr mare de bacili gram negativi polimorfi poate confirma diagnosticul clinic de parodontită. Prezenţa treponemelor în număr mare sugerează evoluţia severă a leziunii. Nu poate identifica singură patogenii parodontali, dar împreună cu caracterele de cultură şi cele biochimice contribuie la identificarea definitivă a acestora.

Mulţi autori consideră cultivarea cea mai sigură metodă de diagnostic, metoda de referinţă aşa numitul „gold standard" (4,5). Dificultatea izolării şi identificării anaerobilor (bacterii pretenţioase nutritiv şi cu creştere lentă) a dus la îmbunătăţirea continuă a acestei tehnici prin apariţia de:

- incinte anaerobe care să satisfacă exigenţele de cultivare (camera de anaerobioză Coy, sistemele GasPack şi Anaeropack) (6)
- medii pentru anaerobi îmbogăţite cu vitamina K şi hemină (7)
- medii selective pentru *A.actinomycetemcomitans* (agar tripticază soia cu neomicină şi bacitracină -TSBV, DENTAID) (8,9)
- medii selective pentru izolarea de bacili gram negativi (cu vancomicină şi neomicină)

Cultivarea deşi cea mai extensivă metodă de diagnostic şi care necesită mult timp şi pricepere din partea microbiologului are avantajul de a fi un sistem de identificare deschis care permite pe lângă izolarea patogenilor parodontali cunoscuţi până în prezent şi evidenţierea altor microorganisme ce se găsesc la nivelul leziunii şi al căror rol nu este încă pe deplin elucidat: pseudomonade, levuri, streptococi ß hemolitici.

Bacteriile izolate sunt identificate până la nivel de specie biochimic şi/sau prin GLC.

API 20 A este un sistem de identificare biochimică cu 20 de godeuri, 16 ce conţin substrate pentru fermentarea zaharurilor şi 4 ce conţin teste pentru indol, urează, gelatină, esculină. De multe ori pentru identificarea definitivă sunt necesare teste suplimentare ca de exemplu detectarea enzimelor preformate (constitutive) (glucozidaza, fosfataza alcalină, aminopeptidaze etc.) folosind substrate cromogene sau fluorogene de către sistemele rapide Rapid ANA, Rapid ID 32 A, BBL Crystal, API ZYM (10,11).

CDC (Center for Disease Control) a pus la punct un nou sistem de identificare Presumpto plates I, II, III ce foloseşte agar Lombard Dowell in care se găsesc încorporate diferite substrate. Sunt determinate creşterea in prezenţa bilei, producerea de lecitinază, lipază, hidroliza esculinei, caseinei, amidonului, gelatinei, producerea de hidrogen sulfurat, indol, activitatea DNA-azică, fermentarea zaharurilor (11).

Cultivarea este de asemenea singura metodă de diagnostic ce permite aflarea sensibilităţii la antibiotice a bacteriilor izolate. Este însă costisitoare şi necesită transportul rapid al probei (maxim 1 oră).

50% din patogenii parodontali sunt se pare necultivabili si deci este nevoie de alte tehnici pentru a-i evidenţia (12).

Tehnicile PCR (multiplex PCR, AP-PCR) foarte sensibile şi specifice au şi avantajul posibilităţii prelungirii transportului probelor, bacteriile putând fi identificate indiferent că sunt vii sau moarte. Rezultatele se obţin în câteva ore. Dezavantajele majore sunt identificarea doar a bacteriilor „căutate" (sistem de identificare închis) şi imposibilitatea efectuării antibiogramei (1,2).

Dintre testele imunoenzimatice cele mai multe informaţii par sa fie aduse de imunofluorescenţa cu concentrare de particule ce identifică bacteriile din probă printr-o reacţie antigen-anticorp ce foloseşte anticorpi monoclonali marcaţi cu fluoresceină. Măsurarea cantităţii de fluoresceină permite şi cuantificarea bacteriilor identificate.

Alte tehnici sunt:

- FISH - hibridizare in situ cu fluorescenţă (13),
- electroforeză în gel de poliacrilamid dodecil sulfate (14).

CONCLUZII

Se poate spune că astăzi diagnosticul microbiologic în boala parodontală are un loc bine stabilit, atât cultivarea cât şi tehnicile PCR aduc informaţii utile pentru terapia pacienţilor cu boală parodontală.

Accesibile laboratorului clinic cu dotare standard rămân microscopia, cultivarea şi studiul caracterelor biochimice.

BIBLIOGRAFIE

1. van Winkelhoff AJ. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. *Int J Dent Hygiene* 2003; 1: 131-137.
2. van Winkelhoff AJ. Microbiological diagnosis in periodontics. *Realites Clinique* 2003; 14: 267-277.
3. Topley, Wilson. Oral Infections. In: *Topley and Wilson Microbiology and Microbial Infections.* www.topleyonline.com, 2002.
4. Loesche W, Lopatin D, Stoll J, van Poperin N, Hujoel P. Comparison of various detection methods for periodontophatic bacteria: can culture be considered the primary reference standard? *J Clin Microbiol* 1992; 30 (2): 418-426.

5. Carranza F. *Clinical Periodontology*. 8th ed. 1998, 56-81, 84-101, 121-130, 381-386.
6. Doan N, Contrras A, Flynn J, Morrison J, Slots J. Proficiencies of three anaerobic culture systems for recovering periodontal pathogenic bacteria. *J Clin Micro*biol 1999 ; 37 (1) : 171-174.
7. Wyss C. Growth of *P. gingivalis*, treponema denticola, *T. pectinovorum*, *T.socranskii* and *T. vincentii* in a chemically defined medium. *J Clin Microb*iol 1992 ; 30 (9) : 2225-2229.
8. Slots J. Selective medium for isolation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol* 1982 ; 15 : 606-609.
9. Alsina M, Olle E, Frias J. Improved, low cost selective culture medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 (2) : 509-513.
10. Cavallaro J, Wiggs L, Miller M. Evaluation of the BBl Crystal Anaerobe Identification System. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 (12) : 3186-3191.
11. Jousimier-Somer H, Summamen P, Citron D, Baron Jo E, Wexler H, Finegold S, Wadsworth KTL. *Anaerobic Bacteriology Manual*. Belmore : Star Publishing Comp, 2002, 75-79, 130-132.
12. Harper-Owen R, Dymock D, Booth V, Weigtman A, Wade WG. Detection of uncultulturable bacteria in periodontal health and disease bz PCR. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 (5) : 1469-1473.
13. Gmur R, Xue Y, Guggenhaim B. Gingival crevice microbiota from Chinese patients with gingivitis or necrotizing ulcerative gingivitis. *Eur J Oral Sci* 2004 ; 112 : 33-41.
14. Premaraj T, Kato N, Fukui K, Kato H, Watanabe K. Use of PCR and Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrilamide Gel Electrophoresis Techniques For Differentiation of Prevotella intermedia sensu stricto and Prevotella nigrescens. *J Clin Microbio*l 1999 ; 37 (4) : 1057-1061.

NOUTĂŢI

COFEINA POATE REDUCE RISCUL DE BOALĂ PARKINSON LA UNELE FEMEI

Cofeina poate reduce riscul de apariţie al bolii Parkinson iar terapia estrogenică poate inhiba acest beneficiu conform unui studiu prospectiv de cohortă publicat în American Journal of Epidemiology. Consumul de cofeină poate reduce riscul de boală Parkinson la bărbaţi, dar nu şi la femei pe baza unui studiu realizat la Harvard School of Public Health. Această diferenţă între sexe se pare că este determinată de interacţiunea cofeinei cu estrogenii administraţi postmenopauzal. În cadrul studiului Cancer Prevention Study II, pe o cohortă de mai mult un milion de oameni, incluşi în studiu în 1982, cercetătorii au determinat cauzele de deces între 1989 şi 1998 la un grup de 909 bărbaţi şi 340 femei la care boala Parkinson a fost citată drept cauză de deces. Consumul de cafea a fost invers corelat cu mortalitatea prin boală Parkinson la bărbaţi dar nu şi la femei după ajustarea pentru vârstă, fumat şi consumul de alcool. La femei această asociere a fost dependentă de folosirea postmenopauzală a estrogenilor. Comparat cu nebăutorii de cafea riscul relativ pentru femeile care au băut peste patru ceşti pe zi (600ml) a fost 0,47 (95% CI, 0,27-0,8 ; P=0,0006) şi nu au utilizat terapie de substituţie şi 1,31 (95% CI, 0,75-2,3 ; P=0,34) faţă de cele care au folosit aceste produse. Aceste rezultate poate sugera că riscul de apariţie al bolii Parkinson poate fi redus de cofeină, dar acest efect ipotetic favorabil poate fi redus de folosirea terapiei de substituţie hormonală. Această scădere trebuie avută în considerare în cadrul realizării unui studiu randomizat de evaluare a efectelor cofeinei sau estrogenilor în evoluţia bolii Parkinson. Limitele studiului realizat au fost determinate de absenţa informaţiilor asupra apariţiei bolii Parkinson la participanţii care au supravieţuit ca şi despre schimbarea obiceiurilor de consum ale cofeinei sau a folosirii estrogenilor în decursul urmării (Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ et al. Coffee Consumption, Gender, and Parkinson's Disease Mortality in the Cancer Prevention Study II Cohort : The Modifying Effects of Estrogen. *Am J Epidemiol* 2004 ; 160 : 977-984).

D. Gafiţanu

IMPORTANŢA FEEDBACK-ULUI AUDITIV ŞI A CELUI KINESTEZIC ÎN ANTRENAMENTUL VOCAL AL TINERILOR ARTIŞTI LIRICI

Al.D. Ciochină[1], Paula Ciochină[2], M.D. Cobzeanu[3], Ada Burlui[4], D. Zaharia[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina de Fiziologie Normală şi Patologocă
5 Disciplina de Bioinstrumentaţie şi Tehnică Exploratorie
Facultatea de Medicină
3 Clinica ORL Spitalul Universitar "Sf. Spiridon"
Universitatea de Arte "G. Enescu" Iaşi
Facultatea de Compoziţie, Muzicologie, Pedagogie Muzicală şi Teatru
2 Disciplina Cunoştinţe muzicale - Canto
Facultatea de Interpretare muzicală
4 Disciplina Canto

SIGNIFICANCE OF AUDITORY AND KINESTHETIC FEEDBACK IN VOCAL TRAINING TO YOUNG PROFESSIONAL SINGERS (STUDENTS) (Abstract) : The aims of this study was to estimate the significance of auditory and kinesthetic feedback to an accurate control of fundamental frequency (F_0) in 18 students beginning a professional singing education. The students sing an ascending and descending triad pattern covering their entire pitch range with and wirtout masking noise in legatto and staccato and in aslow and fast tempo. F_0 was measured by a computer program. The interval sises between adjacent tones were determined and their departures from equally tempered tuning were calculated, the deviation from this tuning were used as a measure of the accuracy of intonation. Intonation accuracy was reduced by masking noise, by staccato as opposed to legatto singing, and by fast as opposed to slow performance. The contribution of the auditory feedback to pitch control was not significantly improved after education, whereas the kinesthetic feedback circuit was improved in slow legatto and slow ataccato tasks. The results support the assumption that the kinesthetic feedback contributes substantialy to intonation accuracy. **Key words** : AUDITORY FEEDBACK, KINESTHETIC FEEDBACK, FUNDAMENTAL FREQUENCY, PITCH CONTROL, VOCAL TRAINING, YOUNG SINGERS

Laringele, ca principal organ al fonaţiei, a început să fie explorat sistematic, abia începând cu deceniul 6 al secolului trecut, odată cu dezvoltarea unor noi metode de investigaţie, când au apărut şi primele sinteze cu referire la fiziologia fonaţiei, cele publicate de R. Husson (1), J. Tarneaud (2) şi A. Tomatis (3) fiind şi astăzi lucrări de referinţă. Evoluţia domeniului a fost explozivă, astăzi numeroase colective inter-disciplinare studiază în amănunt fiziologia şi patologia fonaţiei în general şi a vocii cântate în special, utilizând cele mai moderne metode exploratorii (videostroboscopia, electromiografia, glotografia, fotokinetografia, cinedensitografia), parametrii obţinuţi beneficiind de sofisticate analize matematice şi statistice, cât şi de aplicarea studiilor dinamicii neliniare (4), cu perfecţionarea tehnicilor de modelare / predicţie nelineară şi a domeniului raţionamentului vag (fuzzy), aproximarea funcţiei fonatorii prin metode fuzzy (control, predicţie, procesare de semnal, optimizare) având ca finalitate găsirea unui model care să se apropie cât mai mult posibil de realitatea biologică (5,6). În urmă cu câţiva ani am constituit şi la Iaşi un colectiv interdisciplinar ce şi-a propus studierea vocii vorbite şi cântate (7,8,9).

Arta cântului, îndelung admirată de sute de ani, se dovedeşte a fi, privită mai de aproape o adevărată ştiinţă a cântului, necesitând numeroşi ani de studiu, datorită complexităţii sale (10). Arta cântului este rezultatul simbiozei dintre calităţile naturale, genetic dobândite, şi o tehnică vocală perfectă, ce permite viitorului artist liric să cânte de cele mai multe ori timp îndelungat, fără efort şi fără a obosi (11,12,13). Viitorul solist trebuie să înveţe să-şi folosească aparatul vocal într-un mod total diferit de cel utilizat în vorbirea curentă; mai mult, el trebuie să-şi dobândească deprinderi, automatisme neuromusculare extrem de complexe, fară a beneficia de autocontrol vizual sau tactil cum se întâmplă în cazul studiului instrumentelor muzicale (12,14,15,16).

Feedback-ul auditiv este singurul mijloc de control, absolut suficient, al fonaţiei în timpul vorbirii curente, asigurând controlul variaţiilor de înălţime al sunetelor emise ce alcătuiesc intonaţia unei fraze. În timpul cântului însă, nu poate asigura, de unul singur, un control fiabil asupra emisiei sonore, care suferă modificări importante în funcţie de caracteristicile acustice ale sălii în care se produce; unda sonoră emisă în timpul cântului este percepută auditiv, pe de o parte pe cale aeriană *(timpanică)* cu modificări ale armonicilor înalte datorate acusticii sălii, iar pe de altă parte, prin conducţie osoasă ce amplifică armonicile grave, timbrul rezultantei acustice percepute de solist fiind diferit de timbrul sunetului emis iniţial (16,17,18).

Dacă percepţia propriei voci nu este suficient de fidelă pentru o analiză obiectivă, tânărul cântăreţ are la dispoziţie un alt mijloc, deosebit de eficient, pentru controlul sunelelor emise: feedback-ul proprioceptiv (kinestezic) ce se bazează pe sensibilitatea internă palestezică (vibratorie). În timpul cântului, vibraţia corzilor vocale imprimă cartilajelor laringiene secuse periodice, ce se transmit scheletului cutiei toracice, prin muşchii coborâtori ai laringelui şi oaselor craniului, prin muşchii ridicători ai laringelui (18,19,20). Aceste secuse sunt percepute de cântăreţ sub forma unor vibraţii, numite de foniatri sensibilitate internă fonatorie (SIP), iar de profesorii de canto şi artiştii lirici, impropriu, „rezonanţă" (21). În funcţie de înălţimea sunetelor emise zona SIP este repartizată în lungul axului median antero-superior al subiectului, fie extinzându-se de la stern la vertex, fie limitându-se la regiunea naso-labială (17,20,21). Diferenţele care se observă la cîntăreţi atât în ceea ce priveşte întinderea acestei zone de SIP, cât şi în localizarea fiecărei note sunt datorate tehnicii vocale utilizate, cele cu *laringe coborât* favorizînd „rezonanţa", „vocea de piept", „registrul de piept" şi cele cu *laringe înalt* (ridicat) favorizând „rezonanţa", „vocea de cap", „registrul de cap"(11,12,15,17). Rolul profesorului de canto este acela, foarte delicat şi dificil în acelaşi timp, de a-şi ghida elevul şi de a-l învăţa să asocieze fiecare imagine auditivă cu o anumită SIP, în vederea condiţionării acestor reflexe bazate pe sensibilitatea proprioceptivă, până la dobândirea acelei memorii palestezice, indispensabile pentru controlul emisiei cântului, pentru plasarea vocii (12,17,19,22). Oricât de strălucit pedagog ar fi, acesta nu dispune de nici un reper ştiinţific obiectiv pentru a se face înţeles, neavând la îndemână decât un limbaj metaforic şi propriul său auz, pentru

a transmite interlocutorului propria sa experienţă senzorială (12, 13, 17, 19).

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a urmărit evaluarea importanţei feedback-ului auditiv şi acelui kinestezic în controlul emisiei vocii cântate la studenţii care îşi încep studiile universitare de canto. Au fost investigaţi un număr de 18 studenţi (8 de sex masculin) din anul I al Universităţii de Arte „G: Enescu" din Iaşi, toţi având anterior, în timpul studiilor liceale, o anumită activitate muzicală (în cor sau chiar solistică). Toţi subiecţii au cântat vocala [a] după o vocaliză în terţete ascendente şi descendente. Fiecare subiect a executat vocalizele în patru moduri: *legatto* în tempo rapid şi lent, respectiv *staccato* în aceleaşi variaţii de tempo şi în două secvenţe succesive, în cea de a doua eliminându-se feedback-ul auditiv cu ajutorul unui zgomot alb de bandă largă (24 dB/octavă, cu o frecvenţă cuprinsă între 50 şi 2000 Hz). Nici unul dintre subiecţii examinaţi nu au relatat vreun discomfort în timpul sau după efectuarea măsurătorilor. Electroglotograma (EGG) a fost înregistrată cu electrozi plasaţi pe tegument, în zona de proiecţie a laringelui, iar semnalul audio a fost cules cu un microfon Philips situat la 0,3 metri de cavitatea orală, semnalele fiind stocate şi analizate digital (21,22,23).

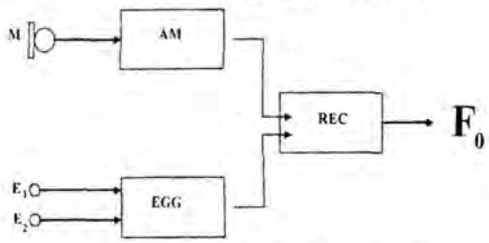


Fig. 1. Schema bloc a dispozitivului experimental. Electrozii (E1 şi E2) înregistrează electroglotograma (EGG) simultan cu semnalul audio de la microfonul M. Datele sunt înregistrate şi prelucrate digital, frecvenţa fundamentală (F0) fiind estimată de pe EGG cu un program de analiză SWELL

Schema bloc a dispozitivului experimental folosit este prezentată în fig. 1.

A fost determinată frecvenţa fundamentală (F_0), cea care determină înălţimea sunetului şi este direct legată de analizatorul auditiv (24, 25), media frecvenţelor fundamentale (MF_0) şi formanţi de gradul 1, 2 şi 3 prin estimare de pe EGG cu un program de analiză SWELL (26, 27). Datele obţinute au fost prelucrate statistic (covarianţă, eroare standard, interval de încredere 95%).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Dacă un cântăreţ începător şi-ar folosi doar feedback-ul auditiv pentru a-şi controla emisia sonoră, în funcţie de coloratura acustică a sălii în care cântă, el ar percepe un sunet diferit de cel pe care l-a emis, fiind tentat să-şi modifice consecutiv emisia sonoră, rezultând un sunet incorect (fals). De exemplu, dacă modificările timbrale date de acustica sălii sunt percepute ca un timbru prea sobru („închis", „întunecat") solistul vocal va încerca o corecţie, încercând să-şi modifice emisia următorului sunet, rezultând pentru ascultător un sunet prea strident, în timp ce cântăreţul este convins că a obţinut timbrul („luminos") corect. În acest moment intervine sensibilitatea palestezică (vibratorie), care se transformă prin condiţionare („învăţare"), în memorie palestezică, cheia de boltă a întregului învăţământ al vocii cântate (8,9,11,14, 9). Ea are la bază SIP-urile produse de emisia fiecărui sunet pe baza cărora profesorul de canto îşi învaţă elevul să perceapă şi să distingă acele impresii subiective care stau la baza plasării vocii (8,9,11,28). Analizând permanent ansamblul SIP-urilor ce iau naştere în timpul efortului fonator, tânărul artist liric învaţă să-şi aprecieze emisia vocală şi să o adapteze circumstanţelor acustice în care aceasta s-a produs.

Scopul acestui studiu a fost de a evalua importanţa feedback-ului auditiv şi kinestezic în controlul emisiei sunetului la tinerii cântăreţi aflaţi la începutul pregătirii profesionale şi de a le putea oferi, prin măsurători precise, în diferite circumstanţe apropiate exerciţiilor de tehnică vocală, elemente obiective de exprimare şi cuantificare a SIP-urilor. De aceea investigaţiile s-au făcut în condiţii asemănătoare cu cele din antrenamentul vocal standard (legatto, staccato, cântat lent sau rapid).

Rezultatele obţinute au fost sintetizate în tabelul I, fig. 2 (a, b, c) şi fig. 3.

Zgomotul alb de bandă largă folosit pentru a masca feedback-ul auditiv a determinat în majoritatea cazurilor modificări în execuţia vocalizelor, ceea ce arată că subiecţii nu au reuşit să-şi însuşească în mod corespunzător elementele de tehnică vocală, având dificultăţi în utilizarea feedback-ului kinestezic. În şase cazuri, toate de sex feminin şi cu o importantă activitate muzicală în antecedente, nu s-au semnalat diferenţe de interpretare în nici una din condiţiile studiului, fapt care atestă importanţa feedback-ului kinestezic, funcţional ca urmare a însuşirii unei tehnici vocale corespunzătoare, ce se poate îmbunătăţi prin antrenament.

Folosirea aceleiaşi vocale (a) pe parcursul întregii vocalize a facilitat analiza frecvenţei fundamentale F_0, evitându-se masurarea „pitch-urilor intrinseci" pentru vocile diferite, problemă soluţionată similar în studiile lor atât de Mûrbe et al. (29,30), cât şi de Ward et al. (31)

Condiţiile prezentului studiu au fost alese în concordanţă cu datele din literatură (29,30,31,32), de aceea şi rezultatele obţinute au fost în general cele aşteptate.

În prezenţa zgomotului/mască (FA+), la majoritatea subiecţilor precizia (corectitudinea) emisiei a fost mai redusă fapt care a dus la suprimarea feedback-ului auditiv (32), efectul fiind independent atât de tehnică cât şi de tempo (p=0,008).

Diferenţe semnificative au fost remarcate şi în timpul cântului legatto faţă de staccato şi mai ales în interpretarea legatto rapid, faţă de staccato lent (p=0,001).

La 5 subiecţi care au absolvit clase liceale de canto, erorile de emisie în situaţia FA+ au fost minime, ceea ce confirmă faptul că feedback-ul kinestezic se perfecţionează prin antrenament.

TABELUL I

F0 - valoare medie (MF0), eroarea standard (ER), intervalul de încredere 95% (II95%) obţinute prin programul de prelucrare statistică ANOVA

	MF0	ER	II 95%
Legato lent FA+	19.5	0.9	17.8
Legato lent FA-	35.9	2.5	30.8
Legato rapid FA+	28.8	1.7	25.3
Legato rapid FA-	41.4	2.3	36.7
Staccato lent FA+	40.2	3.4	33.2
Staccato lent FA-	53.0	3.6	45.6
Staccato rapid FA+	44.6	2.5	39.4
Staccato rapid FA-	58.7	3.2	52.1

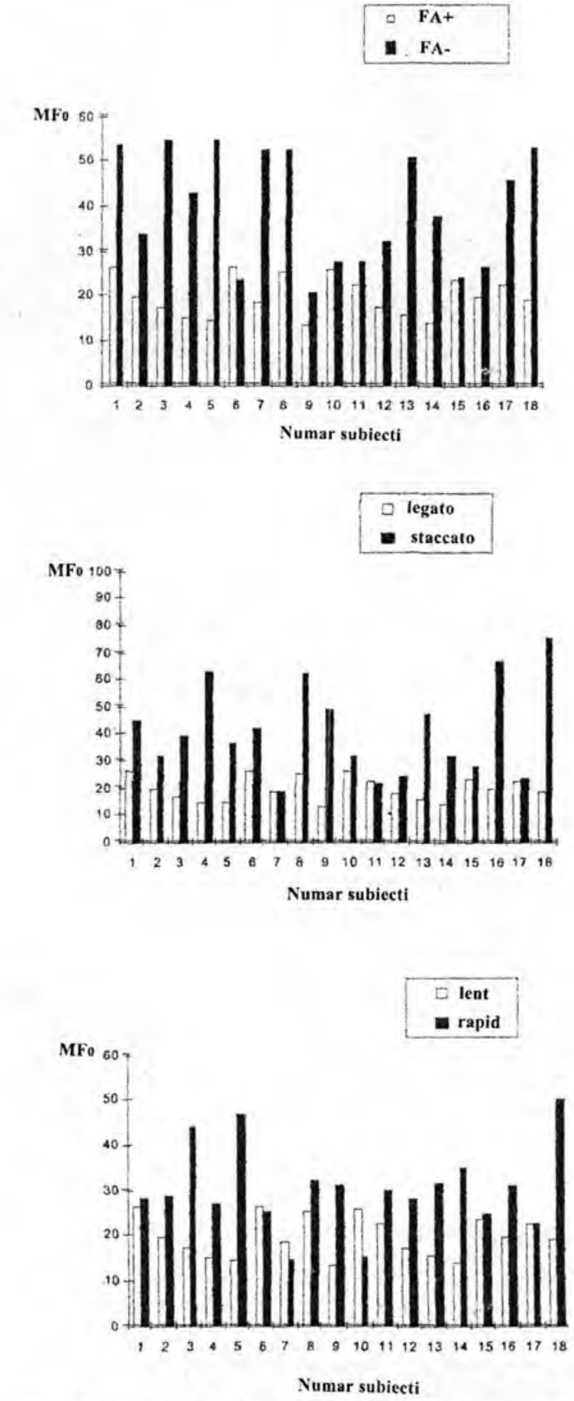


Fig. 2 a

Fig. 2 b

Fig. 2c

Fig. 2. Evoluţia valorilor medii ale frecvenţelor fundamentale pentru diferite tonalităţi şi modalităţi interpretate de subiecţi

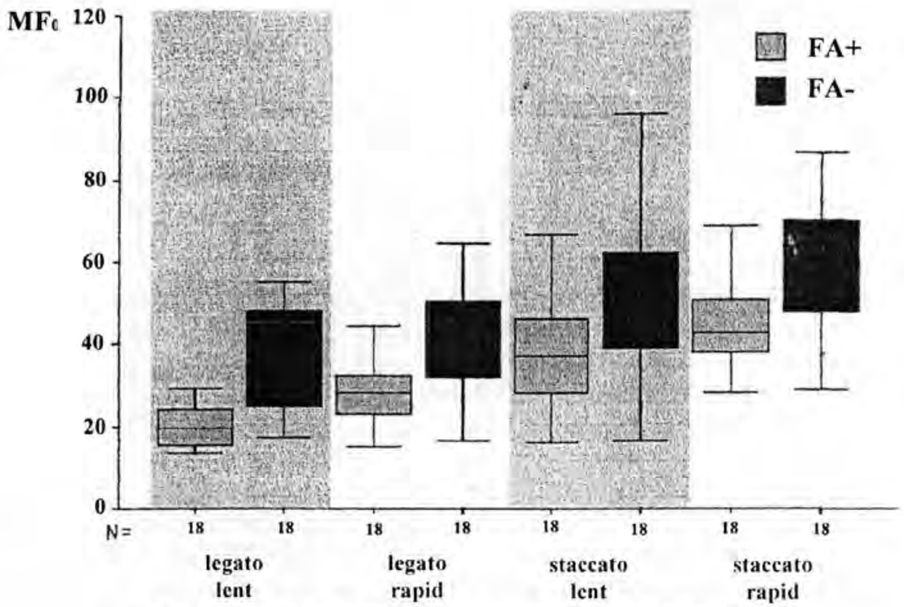


Fig. 3. Distribuţia MF0 pentru diferitele condiţii ale studiului

Toate aceste observaţii sunt în legătură directă, arătând şi nivelul de pregătire muzicală al subiecţilor.

CONCLUZII

Studiul nostru demonstrează că acurateţea emisiei unei vocalize este redusă la tinerii artişti aflaţi la începutul carierei, atunci când nu pot apela la feedback-ul auditiv; în aceste condiţii învaţă să-şi dezvolte circuitele kinestezice, sa-şi conştientizeze SIP-urle şi să-şi dezvolte memoria palestezică (proprioceptivă), element fundamental în tehnica vocală, cu ajutorul căreia se obţine prima performanţă: *plasarea vocii.* Performanţele feedback-ului kinestezic sunt dependente de dificultatea emisiei sunetelor: gradul de eroare creşte în cântatul rapid şi în staccato. Ameliorarea parametrilor vocali se face în timp, prin antrenament. Neutilizând metode care să se intersecteze cu producerea sunetelor, tehnica relativ simplă şi reproductibilitatea bună a fenomenelor explorate, ar permite utilizarea întregii metodologii, pentru dezvoltarea circuitelor feedback-ului kinestezic şi pentru accelerarea fixării memoriei proprioceptive; este ceea ce am început să urmărim deja, propunându-ne un studiu viitor în această direcţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Husson R. *Physiologie de la phonation,* Paris, Masson, 1962.
2. Tarneaud J. *Traité pratique de phonologie et de phoniatrie,* Paris, Maloine, 1961.
3. Tomatis AA. *L'Oreille et le langage,* Paris, Seuil, 1963.
4. Neubauer J, Edgerton M, Herzel H. Nonlinear phenomena in contemporary vocal music. *J Voice,* 2004; 18(1): 1-12.
5. Teodorescu HN, Grigoraş FM, Apopei V. Nonlinear process in speech production. *Int J Chaos Theory Appl,* 1997; 2(2): 35-52.

6. Grigoraş FM *Metode soft-computing în analiza şi sinteza vocală,* Iaşi, Ed. Artes, 2002.
7. Cobzeanu MD, Ciochină Al. D, Drug VL. Videostroboscopia, metodă de explorare în afecţiunile laringiene, *Rev Med Chir,* 2003,107(3): 657-660.
8. Cobzeanu MD, Rusu D, Drug VL, Negru D, Moisii L, Ciochină Al D. Interelaţia dintre unele afecţiuni inflamatorii ORL (rinosinuzie, faringolaringite) şi afecţiuni ale tractului digestiv superior (reflux gastroesofagian şi gastrită helicobacter pylori +). *Rev Rom ORL,* 2003; 3: 169-173.
9. Cobzeanu MD, Rusu D, Drug VL, Ciochină Al D, Moscalu M, Munteanu V. The implications of gastro esophageal reflux on ENT inflammatory pathology with involvement related to voice quality of proffesional singers, in Vol. of the *5-th European Congress of Otorhinolaringology, Head and Neck Surgery,* Rodos, Medimond, 2004, 433-437.
10. Stark J. *Bel canto: a history of vocal pedagogy.* Toronto, Univ. of Toronto Press, 1999, 95-102.
11. Burlui A. *Introducere în arta cântului,* Iaşi, Ed. Apollonia, 1996.
12. Severin A. *Metodica predării cântului,* Iaşi, Ed. Artes, 2000
13. Pantea I. Câteva reflecţii în legătură cu bel canto sau arta cântului frumos, în *Arta vocală în toate ipostazele. Selecţie de comunicări.* Cluj-Napoca, Ed. MediaMuzica, 1999: 38-45.
14. Roşu Gh. Vocea- instrument al cuvântului, cuvîntul instrument al expresiei muzicale, în *Arta vocală în toate ipostazele. Selecţie de comunicări.* Cluj-Napoca, Ed. MediaMuzica, 1999: 168-172.
15. La Barbara J. Voice is the Original Instrument. *Contemp Music Rev,* 2002; 21(1): 35-48.
16. Tomatis AA. *L'Oreille et la voix,* Paris, Ed Laffont, 1987.
17. Schmidt J. *Basics of Singing,* New York, Schirmer Books, 1989
18. Scotto Di Carlo N. Voice control in opera singer. *Médecine des Arts,* 1993; 3: 5-12
19. Scotto Di Carlo N. Oreille absolue et mémoire proprioceptive. *Médecine des Arts,* 2003, 44: 7-15.
20. Scotto Di Carlo N. Les sensibilités internes phonatoires. *Travaux de l'Institut de Phonétique de l'Aix,* 1988; 12: 71-85.
21. Sataloff RT. *Professional voice: The science and Art of Clinical Care,* 2nd ed., San Diego, Calif: Singular Publishing Group, 1997.
22. Davis PJ, Bartlett D Jr, Luschei ES. Coordination of the respiratory and laryngeal systems in breathing and vocalization, in: Titze IR ed. *Vocal fold physiology. Frontiers in basic science.* San Diego, Calif: Singular Publishing, 1993; 189-226.
23. Sataloff RT. *Vocal health and pedagogy.* San Diego, Calif: Singular Publishing, 1998.
24. Ferencz A, Pavel R, Raţiu T, Ferencz M, Zaiu D. Mediu de analiză computerizat pentru studierea caracteristicilor fono-acustice ale semnalelor vocale, în *Arta vocală în toate ipostazele. Selecţie de comunicări.* Cluj-Napoca, Ed. MediaMuzica, 1999: 159-162.
25. Orlikoff RF, Baken RJ. *Clinical speech and voice measurement.* San Diego, Calif: Singular Publishing, 1993.
26. Bhuta T, Patrick L, Garnett JD. Perceptual evaluation of voice quality and its relation with acoustic measurements. *J Voice,* 2004; 18(3): 299-304.
27. Larson CR, Carell TD, Senner JE, Burnett TA, Nichols LL. A proposal for the study of voice F_0 control using the pitch shifting technique, in: Fujimura O, Hirano M, eds. *Vocal fold physiology: voice quality control.* San Diego, Calif: Singular Publishing, 1995: 321-331.
28. Vurma A, Ross J. Where is a singer's voice if it is placed „forward"? *J Voice,* 2002; 16(3): 383-391.
29. Mürbe D, Pabst F, Hofmann G, Sundberg J. Significance of auditory and kinesthetic feedback to singers' pitch control. *J Voice,* 2002; 16(1): 44-51.
30. Mürbe D, Pabst F, Hofmann G, Sundberg J. Effects of a professional solo singer education on auditory and kinesthetic feedback - a longitudinal study of singer's pitch control. *J Voice,* 2004; 18(2): 236-241. 32. Ward WD, Burns EM. Singing without auditory feedback. *J Res Sing,* 1978; 1: 24-44.
31. Ward WD, Burns EM. Singing without auditory feedback. *J Res Sing,* 1978; 1: 24-44.
32. Mendes AP, Brown WS, Rothman HR, Sapienza Ch. Effect of singing training on the speaking voice of voice majors. *J Voice,* 2004; 18 (1): 83-89.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

RECONSTRUCŢIA GRAFICĂ A SUPRAFEŢELOR ANATOMICE

O. Ciobanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie medicală
Disciplina Design medical

GRAPHIC RECONSTRUCTION OF ANATOMIC SURFACES (Abstract): The paper deals with the graphic reconstruction of anatomic surfaces in a virtual 3D setting. Scanning technologies and soft provides a greater flexibility in the digitization of surfaces and a higher resolution and accuracy. An alternative cheap method for the reconstruction of 3D anatomic surfaces is presented in connection with some studies and international projects developed by Medical Design research team. **Key words**: 3D RECONSTRUCTION, ANATOMIC SURFACES, SCANNING TECHNOLOGIES, CAD SOFT

Medicina este un domeniu care utilizează din ce în ce mai mult imaginile 2D şi 3D în scopul diagnosticării unor afecţiuni sau malformaţii şi în scopul analizării şi planificării unor intervenţii chirurgicale sau a unor tratamente speciale.

Imagistica medicală urmăreşte îmbunătăţirea imaginilor, modificarea formatului imaginilor în vederea utilizării în diferite programe şi reconstrucţia 2D şi 3D a suprafeţelor anatomice pornind de la secţiunile obţinute cu ajutorul computer tomografiei sau cu alte sisteme de investigare imagistică.

Reconstrucţia grafică a suprafeţelor anatomice, în cazul utilizării imaginilor unor secţiuni, se aplică în următoarele moduri:

- Reconstrucţie prin utilizarea imaginilor microscopice ale unor secţiuni practicate în ţesuturi de dimensiuni foarte mici;
- Reconstrucţie prin utilizarea imaginilor corespunzătoare unor secţiuni virtuale obţinute prin microscopie laser confocală (1);
- Reconstrucţie prin utilizarea secţiunilor furnizate de computer tomograf;
- Reconstrucţie prin utilizarea secţiunilor furnizate de dispozitive de investigaţie cu rezonanţă magnetică (MRI).

Reconstrucţia grafică se realizează cu ajutorul unor programe specializate care prelucrează imaginile secţiunilor prin ţesuturi. Prelucrarea imaginilor se poate face automat sau manual. Prelucrarea automată se realizează cu ajutorul unor programe (de tip Mimics (2) sau Osiris (3)) în care reconstrucţia grafică tridimensională are la bază selectarea punctelor de pe o imagine, în funcţie de luminozitate. Selectarea este denumită şi segmentare şi permite delimitarea conturului unui ţesut. Imaginile finale sunt tridimensionale şi pot fi modificate în diverse formate. Programele de prelucrare automată şi reconstrucţie grafică tridimensională au preţuri de achiziţie pentru universităţi variind între 3000 şi 6000 Euro.

Prelucrarea manuală a imaginilor secţiunilor se realizează cu ajutorul unor programe tip CAD (Computer Aided Design). În acest caz, imaginile secţiunilor (contururile ţesuturilor) sunt retrasate manual şi reconstruite tridimensional utilizând programe de proiectare, cum ar fi AutoCAD (4), ProEngineer etc.

Dezavantajul programelor de tip CAD este volumul mult mai mare de muncă depus de utilizator în refacerea manuală a contururilor. Cel mai mare avantaj oferit de programele de tip CAD este preţul scăzut de achiziţie (circa 300 Euro pentru universităţi). Reconstrucţia suprafeţelor anatomice se mai poate realiza şi prin metode care nu utilizează imagini de secţiuni.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studii de reconstrucţie grafică a suprafeţelor anatomice au fost realizate în cadrul disciplinei Design medical din Facultatea de Bioinginerie medicală, cu ocazia unui proiect-pilot internaţional Leonardo da Vinci (5). Sunt prezentate în continuare studii comparative de reconstrucţie grafică realizate atât prin prelucrarea automată cât şi prin prelucrarea manuală a imaginilor.

Prelucrarea automată a imaginilor a fost realizată cu ajutorul unui program „demo" de reconstrucţie 3D, care foloseşte imaginile unor secţiuni anatomice. Secţiunile au fost obţinute cu ajutorul unui computer tomograf, conform schiţei de scanare din fig. 1.

Secţiunile din imagini corespund unor plane paralele, cuprinse între cele două limite indicate în fig. 1. Limitele au fost alese în aşa fel încât să evidenţieze o porţiune care conţine un detaliu semnificativ (o lipsă de os la nivelul calotei craniene).

Imaginile obţinute prin scanare cu ajutorul computer tomografului conţin secţiuni paralele bidimensionale asemănătoare secţiunilor din fig. 2. În urma prelucrării imaginilor, se obţin secţiuni curate, fără detalii care pot produce „zgomote".

Imaginile cu secţiuni au fost introduse într-un program de prelucrare automată a imaginilor (tip Osiris sau Mimics) şi s-au obţinut imaginile tridimensionale din fig. 3. Imaginile tridimensionale pot fi rotite şi se pot pune în evidenţă malformaţii sau zone traumatizate de pe suprafaţa osoasă.

Din examinarea acestor imagini se poate observa defectul din suprafaţa osoasă şi unele imperfecţiuni datorate secţiunilor prelucrate mai puţin riguros.

Imaginea 3D a suprafeţei osoase se poate utiliza în producerea unor proteze (cra-

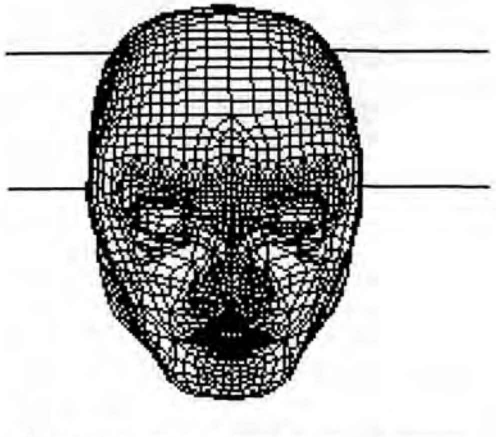


Fig. 1. Limitele şi poziţia suprafeţei scanate

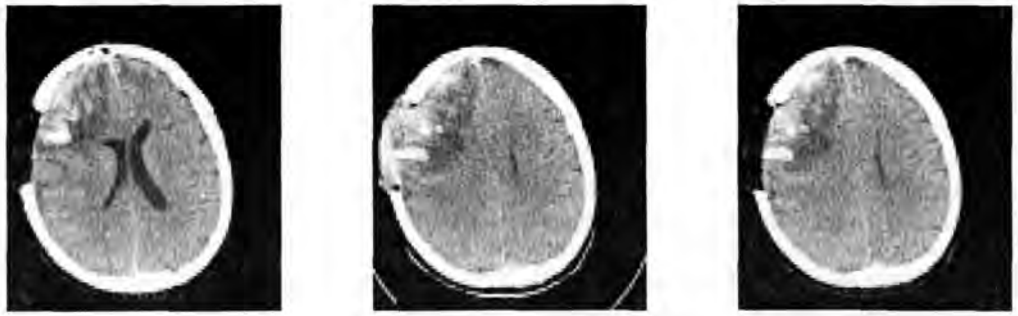


Fig. 2. Imagini pregătite pentru reconstrucţia tridimensională

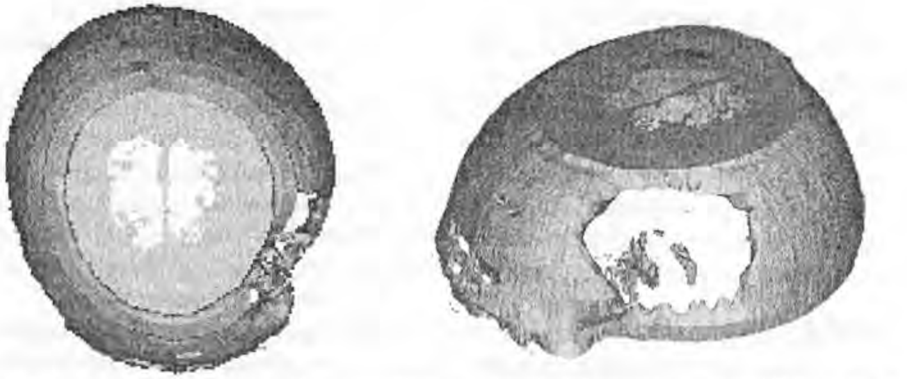


Fig. 3. Vederea de sus şi vederea axonometrică a suprafeţei osoase reconstruite tridimensional

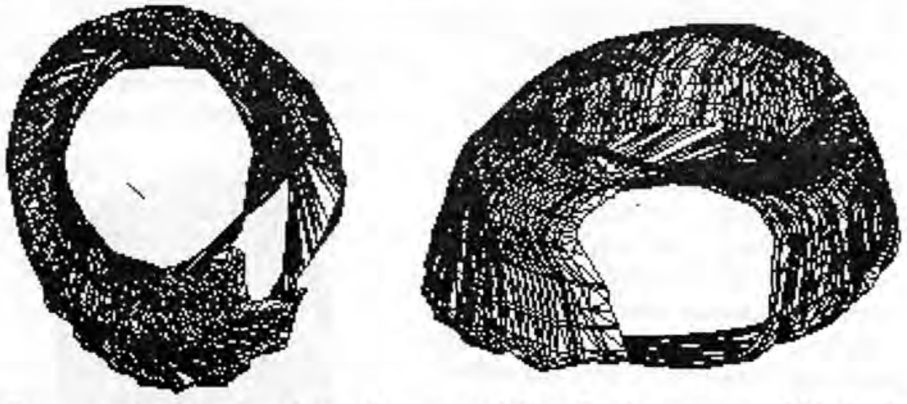


Fig. 4. **Reconstrucţie 3D (vedere de sus şi axonometrică) realizată cu programul Mechanical** Desktop

nioplastie) existând facilităţi de măsurare a distanţelor şi a unghiurilor. Vizualizarea se poate realiza în funcţie de formatul imaginii, putându-se manevra interactiv suprafeţele tridimensionale prin mărire, micşorare, deplasare şi rotire. Imaginile tridimensionale înregistrate în format *.dxf pot fi văzute şi cu ajutorul programului AutoCAD.

În paralel cu această reconstrucţie tridimensională automată, s-a realizat o reconstrucţie manuală cu ajutorul unei variante a programului AutoCAD, numită Mechanical Desktop. Programele AutoCAD şi Mechanical Desktop au fost achiziţionate de Disciplina Design medical cu ajutorul fondurilor primite de la Uniunea Europeană în urma participării la proiectul-pilot Leonardo da Vinci.

S-a utilizat în acest scop, acelaşi tip de imagine şi acelaşi număr de secţiuni ca în cazul reconstrucţiei automate. Conturile suprafeţei osoase din figura 2 sunt dublate în programul Mechanical Desktop cu o linie cu proprietăţi speciale pentru delimitarea limitei exterioare a suprafeţei osoase. În urma introducerii ordonate a secţiunilor în programul Mechanical Desktop, rezultă o suprafaţă tridimensională ca în exemplele din fig. 4. Imaginile din figura 4 sunt asemănătoare celor din fig. 3 şi demonstrează că programele de tip CAD constituie o alternativă la reconstruirea tridimensională a suprafeţelor anatomice.

Prin reconstrucţia tridimensională se obţine suprafaţa anatomică exterioară corespunzătoare secţiunilor tomografice. Imaginile sunt întunecate datorită numărului mare de puncte care reconstituie suprafaţa anatomică.

DISCUŢIE

Programele de reconstrucţie tridimensională a suprafeţelor anatomice sunt strâns legate de tomografia computerizată. Se pot deosebi trei situaţii în exploatarea computerelor tomografice:

- tomografe computerizate moderne, cu sisteme si programe proprii de reconstrucţie tridimensională;
- tomografe computerizate vechi, care pot fi asociate cu programe de calculator de reconstrucţie 3D profesionale (tip Osiris, Mimics, SimPlant etc) cu costuri de licenţă între 3000 şi 6000 Euro;
- tomografe computerizate vechi, care pot fi asociate cu programe de calculator de reconstrucţie 3D de tip CAD, cu costuri de licenţă între 300 şi 1500 Euro.

Reconstrucţia cu ajutorul programelor de tip CAD este mai anevoioasă şi cere mai mult timp de prelucrare, dar aceste programe au o serie de facilităţi care le permit o adaptare mai uşoară în cazul trecerii la fabricarea unor proteze pe maşini unelte cu comandă numerică.

CONCLUZII

Alegerea tipului de program de calculator pentru reconstrucţia tridimensională a suprafeţelor anatomice scanate cu ajutorul tomografului depinde în mare măsură de strategia economică şi de scopurile urmărite. Reconstrucţia tridimensională este utilizată curent la fabricarea unor proteze în cranioplastie (6,7,8), la proiectarea amplasării implanturilor în stomatologie ş.a.

Programele de proiectare (de tip CAD) recente constituie o alternativă la programele specializate de reconstrucţie 3D deoarece permit efectuarea unor construcţii tridimensionale pornind de la imaginile secţiunilor suprafeţelor anatomice. Reconstrucţia se poate realiza astfel cu programe mai puţin costisitoare şi mai uşor de adaptat la maşinile unelte cu comandă numerică.

In proiectul-pilot Leonardo da Vinci (WEBD), la care a participat şi UMF Iaşi, au fost create numeroase imagini tridimensionale de suprafeţe anatomice obţinute prin scanare cu tomograful, care au fost utilizate în cursurile interactive de biomecanică (www.webd.etsii.upm.es).

Dezvoltarea tehnicii de calcul şi apariţia unor programe performante au dus la utilizarea din ce în ce mai frecventă a imaginilor tridimensionale în medicină şi în bioinginerie.

BIBLIOGRAFIE

1. Feinberg RN, Cafasso E. Macromolecular permeability of chick wing microvessels. An intravital confocal study. *Anat Embryol* 1995; 191: 339-342.
2. www.materialise.com
3. www.expasy.org
4. www.autodesk.com
5. Tornincasa S. TheWEBD Project: an Educational Application of Virtual Reality. *Proceedings of Virtual Reality International Conference*, Laval, France, 2002, 233-240.
6. Dujovny M et al. Cranioplasty: cosmetic or therapeutic? *Surg Neurol* 1997; 47 (3): 238-241.
7. Gladstone HB, McDermott MW, Cooke DD. Implants for cranioplasty. *Otolaryngol Clin N Am* 1995; 28 (2): 381-400.
8. Lee C, Antonyshyn OM, Forrest CR. Cranioplasty: indications, technique, and early results of autogenous split skull cranial vault reconstruction. *J Cranio Maxillo-Facial Surg* 1995; 23 (3): 133-142.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

CONSIDERAŢII ASUPRA SEPARĂRII ERITROCITELOR ÎN GRADIENT ÎNALT DE CÂMP MAGNETIC

Gh. Iacob[1], Al.D. Ciochină[1], D.D. Herea[2], Cristina Dimitriu[1], Roxana Chiruţă[1], Cristina Vieru[3], Ana Stratone[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică Tehnică - IFT Iaşi
3 Spitalul Universitar C.F. Iaşi

CONSIDERATION ON HIGH GRADIENT MAGNETIC SEPARATION OF RED CELLS (Abstract): The red cells exhibit a proper magnetism due to hemoglobin. In a prototype of high gradient magnetic separator equipped with an ordered ferromagnetic matrix, a set of experiments with blood to determine the influence of the process parameters on the efficiency of the erythrocytes capture was realized. Dependent on the values of the magnetic induction (1.76-2.01 T), average blood flow velocity through the matrix (0.55-1.1 mm/s), and stationary time in the matrix, different values of concentration for the red cells in the matrix were obtained. For tests realized with integral blood, the concentration was approximately 20%, while for tests with diluted blood the concentration fluctuated from 14.51% to 29.90%. A blood recirculation through the matrix led to a concentration of 37.86%. The magnetic separation method permits an acceptable red cells concentration, without apparent destructive effects on the cells. **Key words**: RED CELLS, HEMOGLOBIN, HIGH GRADIENT MAGNETIC SEPARATION

Separarea magnetică este un procedeu fizic bazat pe fenomenele magnetice şi pe proprietăţile magnetice ale substanţelor. Din punct de vedere al proprietăţilor magnetice substanţele se clasifică în diamagnetice, paramagnetice şi feromagnetice (1).

Metoda de separare în gradient înalt de câmp magnetic (HGMS) se bazează pe acţiunea diferită a forţei magnetice, asupra compuşilor unui amestec, în concurenţă cu forţa de dragare hidrodinamică. Sistemele HGMS se caracterizează prin matricele magnetice ce pot avea o configuraţie dezordonată (lână magnetică), sau ordonată (transversală, longitudinală sau axială). Parametrii ce influenţează eficienţa separării în gradient înalt de câmp magnetic sunt: intensitatea câmpului magnetic, viteza de curgere a lichidului, factorul de împachetare al matricei feromagnetice diametrul mediu al firelor magnetice şi lungimea matricei feromagnetice (2,3).

Singurele celule sanguine care prezintă proprietăţi magnetice intrinseci, (chiar dacă foarte slabe) sunt eritrocitele. Restul celulelor sanguine (limfocitele, trombocitele etc.) sunt diamagnetice, traiectoria lor nefiind afectată la trecerea prin câmpul magnetic (4).

La 24^{0}C, grupele hem prezintă o susceptibilitate magnetică $c = 10,8x10^{-6}$ (SI), valoare care poate depinde de pH-ul mediului. Methemoglobina (prezentă într-o proporţie foarte mică în eritrocit), are o susceptibilitate paramagnetică mai mare. Susceptibilitatea magnetică a globulelor roşii cu hemoglobină în starea redusă este de $3,88x10^{-6}$ (SI), valoare care se încadrează în domeniul paramagnetismului slab. În cazul globulelor roşii cu oxihemoglobină, susceptibilitatea magnetică este negativă, comportamentul acestora fiind de tip diamagnetic. Eritrocitele îmbătrânite conţin mai multă methemoglobină decât cele tinere; paramagnetismul mai accentuat al acestora ar permite o separare magnetică în scopul eliminării lor din sânge în cazul unor anemii cronice (5).

S-a constatat că există o dependenţă aproape liniară între valoarea viscozităţii sângelui şi valoarea intensităţii câmpului magnetic, viscozitatea crescând odată cu câmpul aplicat. La câmpuri foarte intense (B = 2-8 T) globulele roşii interacţionează între ele datorită paramagnetismului hemoglobinei, sângele devenind mai vâscos. De asemenea, s-a observat că în câmpuri magnetice foarte intense globulele roşii (singulare sau grupate sub formă de rulouri) se orientează după direcţia câmpului magnetic aplicat. Se presupune că această reorientare se datorează anizotropiei diamagnetismului membranei celulei, ce are ca efect o mişcare de torsiune (6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Montajul utilizat pentru experimentări este prezentat schematic în fig. 1. Pe lângă separatorul magnetic (fig. 2) în care a fost montată o matrice magnetică ordonată, montajul a inclus: o pompă peristaltică cu debit programabil (HUGO SACHS EL.), un furtun de alimentare din cauciuc siliconic, un furtun de evacuare şi două recipiente gradate, unul pentru proba iniţială de sânge, iar al doilea pentru recoltarea probei filtrate magnetic (7,8).

Furtunele de alimentare şi respectiv de

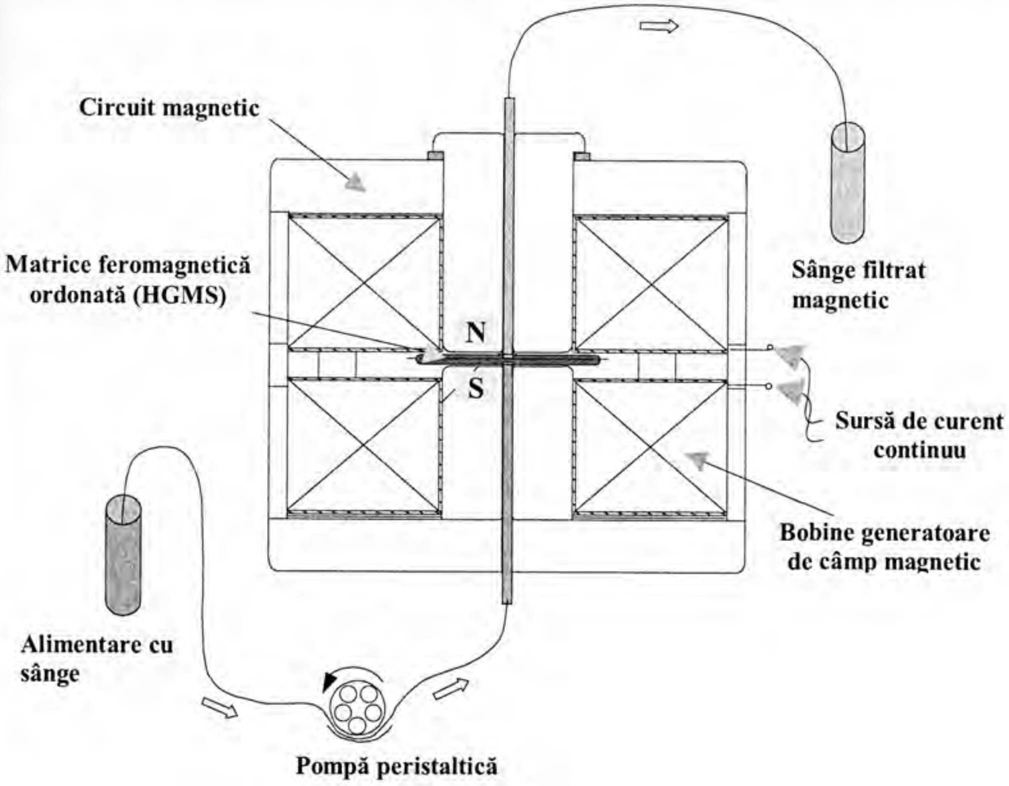


Fig. 1. Montajul experimental pentru separarea eritrocitelor

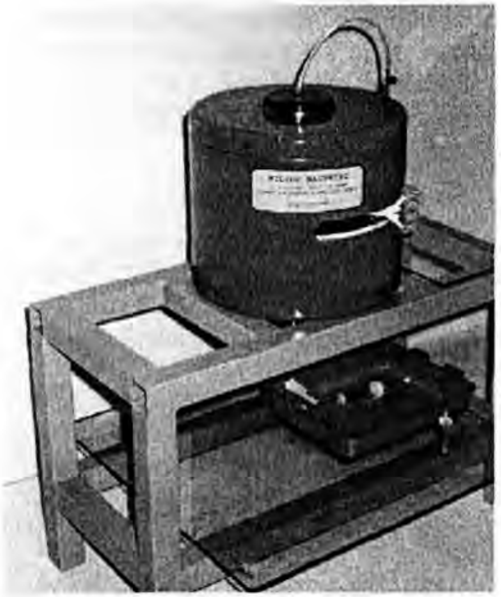


Fig. 2. Separator magnetic HGMS pentru eritrocite - prototip utilizat pentru experimentări

evacuare au fost alese cu diametrul interior foarte mic şi lungimi minime necesare pentru realizarea circuitului de curgere, astfel încât volumele lor interioare să fie cât mai reduse.

Pentru experimente s-a utilizat sânge integral şi sânge diluat în trei diluţii succesive.

Probele iniţiale de sânge precum şi probele prelucrate magnetic au fost analizate cu un analizor automat Micros 60.

După fiecare probă efectuată, matricea a fost spălată cu apă distilată şi alcool etilic, uscată cu aer cald şi pregătită pentru o altă probă.

În cursul experimentelor au fost modificaţi următorii parametri:

- *valorile inducţiei magnetice de fond* (B) care au variat între 1,76 T şi 2,01 T.
- *viteza de curgere a sângelui prin matricea magnetică* cu valori cuprinse între 0,55 mm/s şi 1,10 mm/s.
- *diluţia sângelui*: s-a utilizat sânge integral şi sânge diluat în trei diluţii diferite (1/2, 1/4, 1/8) ; diluarea a fost realizată cu soluţie MINOTON LM6.
- *timpul de staţionare în câmp* magnetic: la unele probe s-a procedat la oprirea pompei peristaltice şi staţionarea sângelui în matricea magnetizată un anumit timp; în această situaţie viteza este nulă.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În tab. I sunt prezentate sintetic experimentele efectuate; sunt ilustrate condiţiile de lucru şi rezultatele obţinute în separarea eritrocitelor.

Nivelul de concentrare a eritrocitelor din probele cu sânge integral sau diluat, la o singură trecere prin matricea magnetică, s-a situat între 14,51 % şi 29,90 %, cu excepţia a două probe.

La probele efectuate cu sânge integral, concentrarea s-a situat în jurul valorii de 20 %, cu excepţia unei probe, pe când la probele efectuate cu sânge diluat, concentrarea a variat într-un domeniu mai larg (14,51 %- 29,90 %), cea mai mare concentrare observându-se la o probă diluată la 1/ 8 (P_4).

S-a constatat că valoarea inducţiei magnetice de fond influenţează eficacitatea separării; la probele P_1 şi P_2 (B = 1,98 T) concentrarea a fost de cca. 22-24%, pe când la proba P_5 (B =1,76 T) concentrarea a fost de cca. 8 % (în acest caz valoarea foarte mică se datorează probabil şi influenţei vitezei de curgere).

Viteza medie de curgere a influenţat de asemenea eficacitatea procesului de separare: la proba cu sânge integral P_1 (v_m = 0,95 mm/s, B = 1,98 T) concentrarea a fost de 22,06%, iar la proba P_8 (v_m = 1,1 mm/s, B = 2,01 T) concentrarea a fost de 15,35%.

O staţionare a sângelui în matricea magnetizată (echivalent cu v = 0) a condus în final la o concentrare foarte bună. Astfel, la proba P_{10} concentrarea a fost de 27,10%, iar la proba P_{11} concentrarea a fost 24,53% ; staţionarea în câmp magnetic poate avea însă şi un inconvenient ce constă în creşterea duratei procesului de separare magnetică.

Cea mai mare concentrare s-a obţinut în cazul circulării repetate a sângelui prin matricea magnetică: la o recirculare de trei ori prin matrice, în condiţiile cele mai favorabile de câmp şi viteză (B_{max} = 2,01, v_{med} = 0,95 mm/s), s-a constatat o concentrare de 37,86%.

Analizele probelor de sânge separate magnetic au arătat că nu s-au produs distrugeri ale elementelor figurate sanguine.

La unele probe, recoltate după trecerea prin câmpul magnetic foarte intens, s-a observat un fenomen inedit şi anume o "gelifiere" a sângelui, care dispare după mişcări blânde de agitare a eprubetei. Fenomenul ar putea fi explicat prin apariţia unor modificări ale adezivităţii membranare eritrocitare, modificări temporare induse probabil de câmpurile magnetice foarte intense. Acest fenomen urmează să fie abordat într-o cercetare ulterioară.

CONCLUZII

Experimentările efectuate au demonstrat că separarea magnetică a eritrocitelor este posibilă prin metoda HGMS.

În cazul probelor de sânge integral, concentrarea s-a situat în jurul valorii de 20%, în timp ce pentru sângele diluat concentrarea a variat între 14,51%-29,90%, valoarea inducţiei magnetice de fond influenţând în mod evident eficacitatea separării.

Viteza medie de curgere a influenţat, de asemenea, eficacitatea procesului de separare magnetică, staţionarea sângelui în matricea magnetizată (v = 0) permiţând obţinerea unei concentrări mai bune a eritrocitelor.

Cea mai mare concentrare (37,86%) s-a obţinut în cazul recirculării sângelui prin matricea magnetică la B = 2,01 T şi v_{med} = 0,55 mm/s.

În probele de sânge filtrate magnetic nu s-au observat distrugeri aparente de elemente figurate sanguine.

BIBLIOGRAFIE

1. Rezlescu N, Bădescu V, Bradu EB, Iacob Gh. *Principiile separării magnetice a materialelor.* Bucureşti: Ed. Academiei Române, 1984, 80-100.
2. Rezlescu N, Bradu EB. *Aplicaţiile separării magnetice a materialelor*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 1989.
3. Iacob Gh, Ciochină AID, Bredeţean O. High Gradient Magnetic Separation Ordered Matrices. *Eur Cells and Materials* 2002; 3 (Suppl. 2): 167-169.
4. Richards AJ, Roath OS, Smith RJS, Watson JHP. The Mechanisms of High Gradient Magnetic Separation of Human Blood and Bone Marrow. *IEEE Trans Magn* 1996; 32 (2): 459-470.
5. Ciochină AID, Iacob Gh, Rezlescu N. Obţinerea de masă eritrocitară prin metoda separării în gradient înalt de câmp magnetic. *Rev Med Chir* 2000; 104 (3): 151-155.
6. Suda T, Ueno S. Microscopic Observation of the Behaviors of Red Blood Cell with Plasma Proteins under Strong Magnetic Fields. *IEEE Trans Magn* 1996; 32 (5): 5136-5138.
7. Iacob Gh, Rezlescu N. *Filtru magnetic.* Brevet de invenţie nr. 114953 B1, 1999.
8. Iacob Gh. Raport tehnic la Contract nr.21/2001, *Filtru magnetic cu gradient înalt de câmp pentru separarea globulelor roşii din sângele uman.* Faza 2002.

PERSONALITĂŢI MEDICALE IEŞENE

PROF. DR. VLADIMIR BUŢUREANU
PERSONALITATE REPREZENTATIVĂ A ŞCOLII IEŞENE DE CHIRURGIE

Chirurgia ieşeană s-a bucurat încă de la începuturile sale de un prestigiu recunoscut în ţară şi în străinătate datorită unor personalităţi care au reprezentat-o în mod strălucit. Dacă unele dintre acestea au avut doar o "perioadă ieşeană", de importanţă certă pentru consacrarea lor, cum au fost Ernest Juvara, Amza Jianu, N. Hortolomei, A. Cosăcescu, în schimb altele au rămas credincioase până la capăt acestei vechi capitale de suflet a Moldovei. Două mari figuri - de legendă, se desprind din galeria chirurgilor ieşeni care s-au înscris la loc de cinste în constelaţia chirurgiei româneşti: I. Tănăsescu şi Vl. Buţureanu.

La împlinirea a 100 de ani de la naşterea profesorului Vl. Buţureanu, mulţi din cei care i-au fost elevi, colaboratori, prieteni, i-au sărbătorit memoria, l-au evocat şi omagiat într-un cadru festiv, făcându-l să retrăiască printre cei prezenţi în calda, măreaţa şi nobila sa personalitate.

Vl. Buţureanu s-a născut la Iaşi, la 12 octombrie 1895 într-o familie de institutori cultivaţi şi animaţi de idei înaintate, umaniste. Tată său, Constantin Buţureanu, avea preocupări şi publicaţii în domeniul pedagogiei, iar mama sa, Maria Buţureanu, născută Lambrino, avea de asemenea publicaţii literare, preocupări socio-educative şi de emancipare a femeii. După absolvirea Liceului Naţional din Iaşi (1913), Vladimir Buţureanu urmează cursurile Facultăţii de Medicină (1915-1923), cu greutăţile şi întreruperile inerente războiului. A avut ca profesori figuri medicale din cele mai marcante: Fr. Rainer, Al. Slătineanu, E. Puşcariu, N. Leon, I. Tănăsescu, C. Bacaloglu, C. Thiron. Îşi începe practica de spital în 1918, ca intern în serviciul profesorului Ion Tănăsescu, pe care o continuă până în 1921. Profesorul I. Tănăsescu era în clinică de o exigenţă deosebită, bazată pe exemplu personal. Cursurile sale, însoţite de prezentări de bolnavi, erau de o calitate magistrală, iar în sala de operaţie rezolva cu calm, talent şi curaj cazuri dintre cele mai dificile. Dând curs vocaţiei proprii cât şi admiraţiei inspirate de acest mare predecesor, Vl. Buţureanu îşi va dedica destinul chirurgiei.

Conştient de necesitatea unei temeinice pregătiri anatomice, Vl. Buţureanu va lucra între 1919 - 1920 ca aspirant şi apoi ca preparator la Institutul de Anatomie condus de prof. Fr. Rainer. Însuşirea aprofundată a anatomiei umane şi mai târziu a Medicinei operatorii au stat - alături de talentul său chirurgical înnăscut, la baza uşurinţei şi simpleţii gesturilor sale operatorii, marcându-i întreaga carieră de artizan al bisturiului.

Ascensiunea îi va fi rapidă, desfăşurată de data acesta sub auspiciile unui alt mare şef de clinică, creator de şcoală, viitor academician N. Hortolomei. Acestuia îi datorează Vl. Buţureanu desăvârşirea formării sale chirurgicale pe parcursul a cel puţin 10 ani, fiindu-i practic un elev strălucit, rămas permanent legat de maestrul său. Va funcţiona în clinica profesorului N. Hortolomei întâi ca medic secundar (1921), apoi asistent (1923 - an în care îşi susţine şi doctoratul cu teza "Osteosinteza vertebrală în Morbul lui Pott"), şef de lucrări (1926), conferenţiar suplinitor (1929 - an în care îşi ia şi docenţa) şi în fine, conferenţiar definitiv (1932). În aceşti ultimi ani (1928, 1929, 1930-1931), Vl. Buţureanu va efectua o serie de călătorii la Paris vizitând clinicile unor reputaţi chirurgi: Legueu, Pauchet, J. Gosset, de Martel, Bergeret. Când în 1930 prof. N. Hortolomei se desparte de Iaşi, conferenţiarul Vl. Buţureanu rămâne alături de noul şef al clinicii, prof. P. Anghel.

În 1936, în urma unui concurs foarte exigent, Vl. Buţureanu va fi numit profesor de Medicină Operatorie, disciplină pe care o va dezvolta cu tehnici noi, extinse nu numai la membre ci şi la viscere, considerând-o obligatorie în pregătirea oricărui viitor chirurg. Comisia de recomandare în frunte cu prof. Gr.T. Popa îl apreciază pe Vl. Buţureanu "ca având cele mai întinse garanţii ale unei dezvoltări ulterioare strălucite cu care Facultatea se poate mândri". După ce însă în 1938, printr-o lege nouă a învăţământului, această disciplină se desfiinţează, Vl. Buţureanu este acceptat de prof. I. Tănăsescu să i se ataşeze clinicii sale, ca profesor secund. Când prof. I. Tănăsescu se retrage în 1940, titularul Clinicii Chirurgicale Semiologice devine prof Vl. Buţureanu.

În 1942 Spitalul Sf. Spiridon este transformat în Spital de răniţi, iar profesorul Vl. Buţureanu, atât la Iaşi cât şi mai ales în refugiu la Alba Iulia, în cadrul Spitalului de campanie pe care îl conducea în toamna anului 1944, a dat dovadă de o inepuizabilă putere de muncă, operând fără încetare sute de răniţi. Într-unul din aceste momente grele, îşi avertizează colaboratorii: "cine se teme e liber să plece, cine nu - rămâne cu mine, devine luptător de front, expus la orice".

Reîntors la Iaşi în aprilie 1945, prof. Vl. Buţureanu îşi începe cu elan activitatea chirurgicală, didactică şi ştiinţifică pe care o va dezvolta mai bine de un sfert de veac. A contribuit în mod determinant la proliferarea şcolii de chirurgie ieşene, înscriindu-se între personalităţile marcante ale chirurgiei româneşti. În 1966, la vârsta de 71 ani, se retrage, dar ca profesor consultant rămâne chirurg activ pentru încă un deceniu: operează până în 1976, conduce doctorate şi continuă să fie prezent zilnic alături de elevii săi în clinica pe care timp de 25 ani a condus-o, devenindu-i parte din propria fiinţă.

În lunga sa activitate didactică, prof. Vl. Buţureanu a predat Semiologia şi Patologia chirurgicală la zeci şi zeci de serii de studenţi. Cursurile sale erau atrăgătoare, foarte ordonate, subliniind totdeauna esenţa, rolul examinării clinice, fapt pentru care erau însoţite deseori de prezentări de bolnavi. Aprecia în mod special şi căuta să dezvolte la studenţi spiritul de observaţie, însuşirea logică a noţiunilor de patologie şi de clinică. La examene era cu răbdare, dar exigent, de multe ori ironic, oricum împotriva învăţatului "pe de rost". A colaborat la Tratatul de Chirurgie de sub redacţia prof. I. Iacobovici (1940) şi a elaborat în mod exemplar capitole privind "Bolile chirurgicale ale peretelui abdominal" şi "Bolile chirurgicale ale intestinului subţire şi mezenterului" în Tratatul de Chirurgie în 5 volume (1955) de sub redacţia profesorilor N. Hortolomei şi I. Ţurai. Capitolele privind "Herniile" şi "Ocluziile" sunt elaborate aici magistral. Între 1949 - 1950 prof. Vl. Buţureanu a fost şi decan al Facultăţii de Medicină.

Activitatea ştiinţifică a prof. Vl. Buţureanu s-a împletit inseparabil cu cea operatorie în care el a acumulat în decursul a peste jumătate de veac o experienţă cu totul deosebită ca amploare şi valoare. A efectuat peste 10.000 de intervenţii, începând cu cele din domeniul chirurgiei digestive - gastrice mai ales, a chirurgiei tiroidiene, dar şi a celei biliare, hepatice, splenice şi în fine, toracice.

Deosebit de talentat în arta de a opera, aşa cum îi plăcea să numească chirurgia, arta pentru care el avea un adevărat cult, opera cu o eleganţă neobişnuită, fermecând prin uşurinţa şi fineţea gesturilor cu care mânuia bisturiul, ca pe un arcuş de vioară. În situaţii dificile, instinctul îi ajuta parcă să găsească gesturile necesare; ştia însă să se oprească la timp. În sala de operaţie - pe care o considera un adevărat sanctuar, oficierea actului chirurgical constituia pentru Vl. Buţureanu însăşi raţiunea de a exista, însăşi viaţa, suprema pasiune. Opera zilnic şi ar fi dorit să moară cu bisturiul în mână.

Reproşându-i-se într-o perioadă că nu s-a preocupat în aceeaşi măsură de chirurgia experimentală, fără de care accesul la Academie era atunci greu de conceput, Vl. Buţureanu spunea: "operând, realizez de fapt şi cercetare, dar cercetare directă pe omul bolnav", faţă de care avea un respect deosebit. Admitea cercetarea experimentală doar de strictă necesitate, pentru confirmarea la un anumit moment a unor probleme de nedepăşit; nu accepta însă sacrificiul inutil al unor biete animale, mai ales câini, pe care îi iubea mult.

Observaţiile făcute de el cu ocazia fiecărei intervenţii efectuate le înregistra cu multă scrupulozitate în condicile sale personale, o adevărată colecţie, în care şi-a înscris întreaga activitate operatorie, din 1920 - prima operaţie, o amputaţie de coapsă, până la 6 martie 1976 - ultima operaţie, o hernie.

Lucrările ştiinţifice le elabora cu foarte multă grijă şi probitate; pentru publicaţii era în special deosebit de pretenţios. Oferea deseori idei ce putea fi valorificate şi îşi încuraja întotdeauna colaboratorii să comunice observaţiile clinice şi mai ales studiile. A inspirat şi condus un număr apreciabil de teze de doctorat (17) ale multor chirurgi din Iaşi - din clinică în special, dar şi din alte centre ale ţării, fiind un pedant conducător şi scrupulos referent.

A realizat peste 200 lucrări din domenii foarte variate legate de cariera sa operatorie de o viaţă (56 ani). Peste 90 lucrări au apărut publicate. Într-o primă perioadă comunică doar o cazuistică rară, cu caracter particular: Torsiune totală a mezenterului (1921), Tumoare primitivă a marelui epiploon (1923), Chist hidatic al ficatului rupt în pleură (1924), Le traitement de la retention d'urine postoperatoire (1927). Se detaşează însă monografia "Chirurgia ulcerului gastric şi duodenal" pe care Vl. Buţureanu o publică în 1928 la Iaşi, servindu-i ca lucrare de docenţă. Amplificată la 300 pagini, ea va reapare în 1931 în editura Masson (Paris) având-l ca autor prim pe N. Hortolomei. Cartea a fost recenzată elogios în numeroase reviste străine (peste 80 recenzii) de către chirurgi de mare prestigiu: M. Chaton şi M. Stern, Roussy, H. Sénéque, F. Moutier, Tonis ş.a. Clară şi atât de bine documentată, lucrearea îşi păstrează şi astăzi un interes deosebit pentru aprecierea evoluţiei concepţiilor terapeutice chirurgicale în ulcer, ea pledând bineînţeles pentru rezecţie. Preocupările pentru chirurgia stomacului au constituit o pasiune a prof. Vl. Buţureanu, el realizând peste 200 intervenţii în acest domeniu, publicând numeroase rapoarte privind indicaţiile, tehnica şi rezultatele tratamentului chirurgical în ulcerul gastric şi duodenal necomplicat, ca şi în cancerul gastric. Vl. Buţureanu apare în 1930 alături de N. Hortolomei în publicaţia "Gastrectomie totală pentru cancer" recenzată în Journal de Chirurgie; în 1936 publică în Presse Medicale "Ulcere duodenal perfore dans les voies biliaires extrahepatiques". La Consfătuirea pe ţară de la Iaşi (1950) privind "Studiul şi combaterea bolii ulceroase", el prezintă alături de acad. Prof. N. Hortolomei raportul "Tratamentul chirurgical al ulcerului gastric şi duodenal". În 1953 publică "Consideraţiuni pe o statistică globală de 1500 de intervenţii pentru boala ulceroasă şi neoplasm gastric", iar în 1956 "Rezultatele gastrectomiei pentru ulcer gastric şi duodenal". În 1960 apare în revista Chirurgia (Bucureşti) "Ulcerul peptic postoperator", iar în 1963 este raportor la Simpozionul "Suferinţele stomacului operat pentru boala ulceroasă" de la Sinaia. Experienţa şcolii ieşene în domeniul chirurgiei ulcerului gastro-duodenal a făcut-o oricum larg cunoscută în ţară până în 1969.

Chirurgia tiroidiană a constituit un al doilea domeniu în care profesorul Buţureanu a excelat, abordând pe baza celor aproape 3000 de intervenţii, aspectele cele mai variate legate de indicaţiile şi rezultatele tratamentului chirurgical în guşile simple, în hipertiroidii, în combaterea crizei tireotoxice postoperatorii unde, împreună cu prof. P. Condrea, introduce tratamentul cu autoextract din tiroida extirpată. Le comunică atât la Bucureşti, la Institutul de Endocrinologie cât şi la Iaşi, la filiala Academiei sau la diverse consfătuiri din ţară. Din aceeaşi sferă - a chirurgiei endocrine, l-au preocupat deasemeni tumorile paratiroidiene, timoamele, feocromocitoamele, tumorile insulare ale pancreasului. A colaborat permanent cu clinicile de endocrinologie (prof. M. Brise) şi de medicină internă (prof. I. Enescu) în vederea introducerii tratamentului chirurgical în hipertensiunea arterială sau în angina pectorală. Ţinea să fie totdeauna în pas cu noutăţile lumii chirurgicale: a tradus şi dactilografiat el însuşi din reviste articole şi tehnici recente cu intenţia de a le aplica în clinică. S-a bucurat în clinică de colaborarea unor radiologi valoroşi: G. Gatoschi, Gh. Chişleag - viitor profesor, B. Ostap, F. Goldman.

Chirurgia splinei l-a pasionat permanent, adunând în cursul vieţii un material foarte bogat sub formă de manuscris pe care intenţiona să-l publice ca o amplă monografie în limba franceză. La Congresul Naţional de Chirurgie urma să fie raportor asupra acestui subiect. Publicaţiile de referă în special la indicaţiile şi rezultatele splenectomiei în bolile de sânge precum şi la valoarea splenoportografiei - metodă pe care el a insistat să fie introdusă, în hipertensiunea portală şi în hemoragiile digestive ale acesteia.

Selectând din celelalte preocupări de chirurgia digestivă, reţinem: elaborarea îndrăzneaţă şi practicarea prioritară, în 1953, a procedeului de esofagoplastie retrosternală cu ileo-colon drept în stenozele cicatriceale înalte ale esofagului, efectuate de atunci deseori în clinică, practica curentă a cardiomiotomiei Heller în achalazia cardiei sau recurgerea la tehnici cu conservare sfincteriană în rezecţiile pentru cancer de rect.

Odată cu introducerea în clinică după 1950 a anesteziei generale prin intubaţie, al cărei pionier la Iaşi a fost doctorul I. Tănăsescu, Vl. Buţureanu a abordat curajos împreună cu colaboratorii săi, chirurgia toracică, prezentând numeroase lucrări privind rezultatele obţinute în hidatodoza pulmonară, în exerezele pentru supuraţii cronice şi tumori bronhopulmonare, în tumori mediastinale etc. A practicat printre primii, în 1956, abordul pe cale transpleurală stângă în pericardita constrictivă şi a susţinut, tot de atunci, avantajele căii toracice în cura herniilor şi eventraţiilor diafragmatice.

Sunt desigur numeroase alte domenii pe care profesorul Vl. Buţureanu le-a abordat: tumori şi distrofii osoase, hidatidoza în diversele sale localizări, practica inciziei transversale în simpatectomie lombară, cancerul de sân, colpoplastia pentru absenţa congenitală a vaginului, tratamentul fracturilor deschise (raport la Congresul de chirurgie de război Iaşi, 1942). Prin numeroase prezenţe cu comunicări şi rapoarte la congrese şi consfătuiri din ţară şi peste hotare, prof. Vl. Buţureanu a făcut larg cunoscută experienţa şi valoarea şcolii de chirurgie de la Iaşi.

A fost membru al Societăţii Internaţionale de Chirurgie, membru al Academiei Române de Chirurgie (din 1948 până la desfiinţare, deşi ulterior a fost la un pas de a fi reales), preşedinte al Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi (1943-1945), preşedinte al secţiei de chirurgie a acestei societăţi (până în 1978), membru în colegiul de redacţie al Revistei Medico-Chirurgicale (Iaşi) şi al revistei Chirurgia (Bucureşti). A fost distins cu titlul de profesor emerit (1967), decorat cu Ordinul muncii clasa I şi Ordinul Steaua României clasa a III-a.

Personalitatea profesorului Vl. Buţureanu s-a manifestat puternic şi pe plan uman. De o cultură vastă, spirit larg umanitarist, el era plin de înţelegere şi bunătate şi de solicitudine pentru oricine ar fi fost în momente grele de lipsuri şi mai ales de suferinţă. "Bolnavului i se iartă orice" era principiul său. Ajuta cu discreţie şi delicateţe; tolera internări prelungite pentru cei sărmani, singuri, părăsiţi. "O aureolă l-a însoţit totdeauna pe medic - omenia" arăta prof. O. Fodor şi această omenie l-a caracterizat din plin şi pe profesorul nostru.

Persoană distinsă ce se remarcă imediat, de o amabilitate şi gentileţe naturală, prof. Buţureanu exercita o atracţie greu de definiti, atât pentru colaboratorii din clinică şi în societate. Era o fire sensibilă, dorindu-se parcă un pic boemă, deseori era ironic, dar aprecia o vorbă de duh şi uneori era chiar şugubăţ. Se înfuria uşor, dar îi trecea repede - ierta; nicicum nu i-ai fi putut purta pică, după cum nici el altora. Sub acest aspect se ascundea o fire energică, o profundă seriozitate, multă decenţă şi mai ales modestie. Se comporta totdeauna simplu, natural; o anume timiditate îl reţinea de a se manifesta public, mai ales în luări de cuvânt. Condamna întotdeauna lauda de sine, publicitatea, reclama în profesie.

Profesorul Buţureanu aprecia sub toate formele frumosul: natura, arta, literatura. Evoca deseori călătoriile sale la Paris, Veneţia, Florenţa, geniul lui Leonardo da Vinci cu referiri în special la desenele de anatomie. Iubea literatura, muzica, teatrul, opera. În tinereţe, ca absolvent al Conservatorului la violă, a făcut parte din Filarmonica ieşeană. L-a cunoscut pe Enescu, despre care povestea cu emoţie cum l-a ascultat cântând la pian. El însuşi a cântat în Filarmonică sub bagheta lui Enescu şi a lui F. Weingartner. În sala de operaţie - în momente de relaxare, fredona uneori uşor din Simfonia a VIII-a a lui Beethoven. Întreţinera relaţii cu multe personalităţi culturale şi intelectuale ale Iaşului dintre care: poeţii M. Codreanu şi G. Lesnea, pictorul Th. Pallady sau reputatul profesor I. Petrovici. Publiciştii ieşeni A. Leon şi I. Maftei au scris despre Vl. Buţureanu în volumele "Umbre" şi "Personalităţi ieşene". Au scris de asemenea şi chirurgii, în special în volumul "Omagiu" apărut cu ocazia centenarului naşterii sale.

Profesorul Buţureanu manifesta un respect profund atât faţă de foştii săi mari profesori cât şi faţă de profesorii colegi mai în vârstă: A. Tupa, I. Enescu, V. Răşcanu, I. Nicolau, Gh. Năstase, N. Bălan, P. Condrea. Avea colegi şi buni prieteni pe Th. Burghele, E. Aburel şi îi stima mult pe colegii din Iaşi, O. Franche şi Gh. Chipail. Avea relaţii cu familiile multor profesori şi medici din Iaşi. Invita acasă şi pe colaboratori din clinică, dorind totdeauna să le fie cât mai apropiat şi, reuşea.

Pentru atitudinea sa deschisă, pentru vederile sale largi nediscriminatorii - dispreţuia atât ura de rasă cât şi lupta de clasă, pentru relaţiile sale privite cu suspiciune, profesorul Buţureanu a avut şi momente grele pe care le-a depăşit însă cu multă înţelepciune.

În ultima perioadă profesorul nu mai putea veni la clinică. Resemnat, se izolase, dar totuşi când era vizitat, repeta aceeaşi întrebare: "ce mai e pe la clinică?". În cele din urmă, în mod conştient, refuza totul: hrană, îngrijire. S-a stins la 10 septembrie 1979 în vârsta de 85 ani.

Calităţile morale ale profesorului Buţureanu - alături de cele profesionale, s-au

transmis în mare măsură şi colaboratorilor săi. În jurul prof. Vl. Buţureanu s-a polarizat o adevărată pleiadă de chirurgi valoroşi, ataşaţi sincer şi profund de maestrul lor; e "şcoala profesorului Buţureanu" la care s-au format direct nu mai puţin de 7 profesori (3 l-au succedat în clinică) cum şi cel puţin alţi 12 foarte valoroşi chirurgi - cadre didactice sau medici primari, şefi de secţie în spitale importante din Moldova, Bucureşti şi alte oraşe. Li se adaugă mulţi chirurgi în domeniul chirurgiei generale, al unor specialităţi chirurgicale sau chiar în afara lor, care au avut perioade de pregătire în clinica condusă de profesorul Buţureanu şi din care s-au recrutat de asemeni valoroşi profesori sau specialişti. Nimic nu poate cinsti mai mult memoria unui magistru decât această pluritate de continuatori ai spiritului şi devoţiunii în arta nobilă a chirurgiei pe care în timpul vieţii a slujit-o cu sfinţenie. La împlinirea a 100 de ani de la naşterea iubitului nostru profesor, elevii şi urmaţii săi îl redescoperă şi îl înţeleg tot mai profund, căutând a menţine vie şi a transmite şi altor generaţii imaginea nestinsă a marelui om, chirurg şi dascăl, Vladimir Buţureanu.

Prof. dr. Victor Strat

RECENZII

CHIRURGIA FICATULUI
volumele I şi II

IRINEL POPESCU

Editura Universităţii de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti, 2004

Publicistica medicală românească s-a îmbogăţit recent cu apariţia celor două volume ale monografiei „Chirurgia ficatului" sub redacţia şi principala contribuţia a prof. Irinel Popescu reunind şi o largă colaborare naţională şi internaţională.

Prefaţat de celebrul Thomas Starzl, de B. Launari şi Irinel Popescu, volumul I cuprinde şase prime capitole introductive în acest subiect şi care aş sublinia utilitatea celor privind histologia şi histofiziologia ficatului şi căilor biliare ca şi cel dedicat regenerării acestui organ.

Explorarea funcţională, morfologică, endoscopică şi imagistică a ficatului - obligatorie pentru intervenţiile în acest teritoriu, chirurgia hepatică fiind întotdeauna o chirurgie majoră - este detaliată proporţional cu importanţa acestui „viscer laborator" al organismului şi cu cele mai moderne aspecte, de reputaţi specialişti aparţinând Institutului Clinic Fundeni.

Patologia traumatică, chistul hidatic şi abcesele hepatice, circumstanţe frecvent întâlnite în practica medicală sunt abordate în capitole distincte de o reală valoare instructivă.

Tumorile hepatice benigne şi maligne (dezvoltate de redactorul tratatului) ca şi problemele legate de determinările secundare hepatice ale cancerelor colorectale şi noncolorectale sunt tratate pe larg prezentându-se strategia şi posibilităţile terapeutice în experienţa internaţională ca şi în cea românească.

Pentru carcinomul hepatic sunt expuse up to date care încearcă să amelioreze prognosticul „năprasnic" al afecţiunii.

În sfârşit, prezentarea cancerului veziculei biliare şi a altor hepatopatii de interes chirurgical mai rar întâlnite încheie primul volum al tratatului.

Cel de al doilea volum începe cu trei capitole dedicate „operaţiilor prometeice" (aşa cum de mulţi ani îmi place să le denumesc) şi anume rezecţiile hepatice, teritoriul preferat al autorului şi şcolii chirurgicale de la Fundeni, tehnici consacrate fiind completate de cele laparoscopice şi respectiv cele extraglissoniene.

Chirurgia hipertensiunii portale, aflată la răscruce îşi află clarificările într-un capitol de permanentă actualitate.

Sunt tratate cu autoritate în continuare teme de graniţă importantă pentru chirurgia hepatică: hepatitele virale, ciroza, ascita şi encefalopatia hepatică, sindroamele hepatorenale şi hepatopulmonare ca şi aspectele particulare legate de deficienţa de alfa 1 antitripsină, hemocromatoza ereditară şi boala Wilson.

Transplantul hepatic - domeniu în care autorul este considerat pionier şi totodată specialist de necontestat în ţara noastră şi nu numai, finalizează impecabil tratatul. Cu reală înţelegere şi cunoaştere sunt expuse atât aspectele generale de ordin organizatoric şi deontologic cât şi problemele teoretice şi practice de imunologie şi anestezie.

Sunt prezentate cu obiectivitate posibilităţile şi limitele acestor operaţii de magnitudine dar şi de risc major decurgând din experienţa internaţională (aş sublinia ponderea autorilor americani şi japonezi) ca şi din curajoasa practică personală a autorului.

Capitolele care detaliază acest subiect - atât de apropiat prof. I. Popescu cuprind variatele posibilităţi şi rezolvări ale transplantului hepatic cu grefă de la cadavru sau de la donator viu, transplantul „domino", cel cu ficat „redus" sau „împărţit", cel pediatric şi, în sfârşit perspectivele experimentale şi clinice ale xenotransplantului (de la suine) la om.

Nu mi-am propus decât o enumerare a conţinutului cărţii şi nu un rezumat. Volumele pot fi apreciate doar după lectura lor integrală, întreprindere agreabilă sar accesibilă şi mai ales utilă atât instrucţiei chirurgului debutant cât şi specialistului matur care practică sau va practica chirurgia hepatică. Aceasta deoarece redactorul a reuşit să armonizeze concepţiile, viziunile şi chiar orgoliile unor colaboratori experimentaţi subsumându-se omogenităţii cărţii.

În ansamblu această impresionantă scriere atinge un nivel european şi aduce un mesaj optimist ridicând la noi standarde literatura medicală autohtonă contemporană.

Prof. Dr. M.R. Diaconescu

NOUTĂŢI

RELAŢIA DINTRE HIPERURICEMIE ŞI FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI

Prevalenţa hiperuricemiei a fost rareori investigată în ţările în curs de dezvoltare. Cercetători din Elveţia au iniţiat un studiu în Insulele Seychelles (Oceanul Indian, unde populaţia este în principal de origine africană), care a avut ca scop să investigheze prevalenţa hiperuricemiei şi asocierea dintre nivelurile serice ale acidului uric şi variaţi factori de risc cardiovasculari, într-o ţară în curs de dezvoltare, unde media valorilor tensiunii arteriale (TA) este la niveluri înalte. Ca metodă, a fost utilizată supravegherea stării de sănătate, pe un eşantion format din 1011 subiecţi cu vârsta între 25-64 ani. Au fost măsurate : TA, indicele de masă corporală (IMC), perimetrul toracic, raportul perimetru toracic/perimetru şold, nivelul seric al acidului uric. Analiza datelor s-a realizat utilizând modele de regresie liniară. Rezultatele studiului au arătat că nivelurile serice ale acidului uric mai mari de 420 mmol/L la bărbaţi au fost întâlnite în 35,2% din cazuri, şi mai mari de 360 mmol/L la femei, în 8,70% din cazuri. Nivelurile serice ale acidului uric au fost puternic legate de nivelurile serice ale trigliceridelor, atât la bărbaţi, cât şi la femei ($r=0{,}73$ la bărbaţi şi $r=0{,}59$ la femei, $p<0{,}001$). De asemenea, ele au fost semnificativ asociate, dar într-un grad mai mic, cu vîrsta, IMC, TA, consumul de alcool şi utilizarea antihipertensivelor. În concluzie, acest studiu arată că prevalenţa hiperuricemiei este la niveluri ridicate în ţările în curs de dezvoltare, precum Insulele Seychelles. Pe lângă consumul de alcool şi utilizarea antihipertensivelor, în principal a diureticelor, nivelul seric al acidului uric este puternic asociat cu parametri ai sindromului metabolic, în special cu nivelurile serice ale trigliceridelor. Considerând incidenţa crescută a obezităţii şi a sindromului metabolic, la nivel mondial şi legătura potenţială între hiperuricemie şi complicaţiile cardiovasculare, ar trebui pus un accent mai mare pe evidenţierea prevalenţei hiperuricemiei, mai ales în ţările în curs de dezvoltare, în studiile care vor fi iniţiate ulterior (Conen D, Wietlisbach V, Bovet P et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum, uric acid with cardiovascular risck factors in a developing country. *Public Health* 2004 ; 4 : 9-16).

Alina Manole

EVREII ÎN PRIMA UNIVERSITATE DIN ROMÂNIA
2. MEDICI ŞI FARMACIŞTI

Catalogul documentelor aflate în fondul I.M.F. de la Arhivele Naţionale, Direcţia judeţeană Iaşi, 1881-1948

Partea I şi Partea a II-a

IANCU BRAUNŞTEIN

Editura „Gr.T. Popa", Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi, 2004, 882 p.

Acest nou volum, editat pentru a marca aniversarea a 125 de ani de învăţământ medical superior ieşean, este a treia apariţie, într-un timp extrem de scurt, dintr-o serie documentară concretizată de cataloagele similare ca tehnică a redactării, concepţie arhivistică şi volum de informaţie *Evreii în prima Universitate din România. 1. Catalogul documentelor aflate în Fondul Rectorat de la Arhivele Naţionale, Direcţia Judeţeană Iaşi. 1860-1948*, I-II, Iaşi, 2001, şi *Intreprinzători evrei din Moldova. Catalogul documentelor aflate în Fondul Camerei de Comerţ şi Industrie de la Arhivele Naţionale, Direcţia Judeţeană Iaşi, 1879-1950*, I-II, Iaşi, 2003, realizate de acelaşi autor şi deja epuizate, în ţară şi în străinătate (acestea pot fi însă accesate pe orice maşină de căutare pe internet scriind numele autorului Iancu Braunştein).

Primul fapt care impresionează este masivitatea celor cinci tomuri apărute şi cantitatea de muncă pe care intuiţia o poate aproxima doar în cunoştinţă de cauză. Sprijinit numai tehnic şi „logistic", d-l Iancu Brauştein face cu adevărat „muncă voluntară", fiindcă demersul său cronofag şi ruinător al sănătăţii fizice are doar o răsplată morală: recunoaşterea priceperii şi preţuirea efortului. Nu am cunoştinţă de existenţa, acum şi în trecut, a unui om din afara sistemului instituţional al arhivelor (oricare ar fi ele) care să-şi fi asumat, fără vreo obligaţie profesională şi doar în limitele timpului pe care el însuşi şi l-a gestionat cu parcimonie, sarcina de a foileta câteva mii de dosare prăfuite, de a întocmi zeci de mii de fişe şi de a redacta în doar câţiva ani aceşti „monştri" tipografici, însumând peste 3000 de pagini (corp 10) şi comunicând o cantitate de informaţie copleşitoare. Şi această evaluare cantitativă nu circumscrie singurul merit şi nici cel din urmă.

Tema arhivistică abordată este de mare actualitate - nu în sensul unei campanii, intense şi de scurtă respiraţie -, dar şi de viitor, în perspectiva unei datorii istoriografice presante: recuperarea memoriei trecutului, pentru împlinirea altei obligaţii a contemporanilor noştri, anume reconcilierea prin asumarea adevărului. Informaţia trunchiată, cu sau fără vreo intenţie, clişeele care manipulează (totdeauna cu rea ţintă!), *pris-partiurile* deformatoare nu au, din perspectiva istoricului, decât un singur adversar redutabil: documentul. Aşadar, acest catalog oferă o imagine globală, deocamdată, a prezenţei şi contribuţiei medicilor şi farmaciştilor evrei în istoria Universităţii ieşene. Câteva chestiuni se evidenţiază cu pregnanţă din bogatul material arhivistic rezumat aici.

Mai întâi, avem lista tuturor absolvenţilor evrei din perioada delimitată, astfel încât eventualii biografi ai unor personalităţi medicale vor avea indicii şi cote pentru dosarele ce cuprind, printre altele, date de stare civilă şi profesionale (data naşterii, studii liceale, transferuri, stagiu militar, scutiri de taxe, teze de licenţă etc.). Pentru starea generală şi valoarea de ansamblu a învăţământului la Facultatea de Medicină şi Farmacie, alte aspecte apar cu pregnanţă. Cu adevărat spectaculoasă este constatarea unui mare număr de medici şi farmacişti (666 de nume!) cu diplome obţinute la universităţi din străinătate şi echivalate la Universitatea din Iaşi, între anii 1920 şi 1937 (nr. 4278-4944, 11629-12353). Explicăm acest adevărat fenomen, care pare cel puţin neobişnuit în comparaţie cu închiderea ulterioară a lumii universitare (şi a ţării întregi) după cortina de fier, ca efect al politicii antisemite în centrul şi apusul Europei, înainte ca ea să devină evidentă şi în România. Este posibil ca unii dintre aceşti medici să fi fost evrei din România, dar cel mai mulţi sunt, după nume, refugiaţi politici din Austria, Italia, Germania, Ungaria etc. Din alt punct de vedere, tagma medicală se vădeşte a fi cea mai „cosmopolită" dintre toate profesiunile intelectuale. Iată lista universităţilor menţionate: Toulouse, Viena, Breslau/Bratislava, Praga, Zürich, Paris, Bologna, Liege, Lipsca, Padova, Budapesta, Gand, Graz, Lausanne, Palermo, Florenţa, Berna, Pecs, Seghedin, Brün, Nancy, Modena, Geneva, Pavia, Strasbourg, Siena, Bruxelles, Basel, Pisa, Roma, Napoli, Montpellier, Genova, Torino, Insbruck, Berlin, Bari, Balle, Tübingen, Roma, Kiel, Hamburg, Lyon şi Odesa.

Studenţii evrei, născuţi în multe târguri şi oraşe moldoveneşti, erau absolvenţi îndeosebi ai liceelor din Galaţi, Cernăuţi, Focşani, Bârlad, Bacău, Boroşani, Vaslui, Tecuci şi altele. Majoritatea covârşitoare a ieşenilor provenea de la Liceul Naţional (înainte şi imediat după primul război mondial). Un catalog din anii 1920-1921 înregistrează un număr covârşitor de studenţi evrei basarabeni în anul I, mulţi şi în anii următori şi puţini în anul V de studii (nr. 3710-4263). Statistica temelor tezelor de licenţă în medicină şi chirurgie dintre anii 1887 şi 1938 (nr. 7-45, 6488-6588, 7903-8000, 9199-9284, 11480-11554, 16978-17060) evidenţiază principalele preocupări şi specializări medicale la Universitatea ieşeană, iar adeverinţele de pactică a farmaciştilor stagiari în farmacii din sate, târguri şi oraşe (9642-9660 etc.) poate da o imagine de ansamblu a stării sanitare din zona de control a Universităţii (Moldova şi Basarabia).

Desigur, statisticile confesionale au semnificaţiile lor generale, care scapă analizei de detaliu. Reţin atenţia cele din anii 1924 (nr. 6629), 1923-1924, 1924-1925 şi 1925-1926 (nr. 8912), 1926-1927 şi 1927-1928 (nr. 9640), 1927-1928 (nr. 9394) şi 1928 (nr. 9380). Examinarea lor sumară şi comparativă relevă câteva tendinţe evidente, în afară de aceea permanentă şi normală: faţă de numărul mare al studenţilor înscrişi în anul I, numărul absolvenţilor şi al licenţiaţilor este mult redus, adesea la jumătate sau chiar mai puţin, desigur în urma abandonului, transferurilor şi exigenţelor fireşti în acest domeniu. Astfel, constatăm că, dacă în anul 1923 numărul studenţilor evrei de la medicină înscrişi în anul I şi existenţi în anul II este mult mai mare decât al studenţilor români, în anii următori proporţiile tind să se egalizeze, în timp ce la farmacie evreii sunt aproape constant majoritari (îndeosebi la categoria studentelor), fenomen ce se accentuează până în 1928. Din această situaţie concurenţială se alimentează, desigur, reacţiile şi ideologia antisemite, atât de pregnante la Iaşi, în acei ani, la Facultatea de Medicină şi Farmacie (ca şi la Drept). De altfel, tematica rasială este copios documentată în numeroase dosare ale acestui fond.

Un litigiu important, cu motivaţie religioasă, apare începând din anii 1922–1923, când se acutizează coflictul în problema cadavrelor pentru disecţie. S-a ajuns la blocarea de către studenţii români a sălilor de disecţie, la suspendarea cursurilor şi amânarea examenelor de anatomie şi chiar la intervenţia armatei. O soluţie a fost segregarea : românii trebuiau să practice disecţia pe cadavrele unor creştini, iar evreii trebuiau să-şi procure alte cadavre. În această situaţie tensionată, profesorul C. Şumuleanu apare ca un instigator, în timp ce profesorul Vasile Răşcanu încerca să tempereze excesele şovine şi să ţină sub control situaţia (nr. 4985–4989, 5357, 5364–5369). Desigur, conflictul nu s-a stins nici în 1924 (nr. 6637), încât au trebuit decise exmatriculări şi eliminări pe timp de un an, în 1925, pentru dezordini (nr. 7857–7865). Alte dosare documentează recrudescenţa manifestărilor antisemite în anii 1929–1930, cu sancţiuni severe pentru studenţi şi profesori implicaţi în tulburări (nr. 11404, 11431, 11436, 11453, 11463, 12797, 12798, 12896, 12984, 13057, 14957). După asemenea măsuri disciplinare şi chiar penale, urmau doar perioade de acalmie, fiindcă acest conflict răbufnea periodic (în 1933–1934, nr. 15000, 18224), cu acuzaţii reciproce de instigare (studenţii evrei erau învinuiţi de calomnie în 1933 şi de agitaţie comunistă în 1934 : nr. 16968 şi 18219). În 1934, 40 de studenţi evrei nu şi-au putut susţine examenul de anatomie, lipsind cadavrele pentru disecţie (nr. 18192 ; chestiunea a fost reluată în anul 1939 : nr. 19156), iar alţii, numeroşi, se retrag din facultate sau cer transferul la Universitatea din Bucureşti în acelaşi an.

Situaţia evreilor din anii războiului transpare relativ puţin în documentele acestui fond, cel puţin din motivul unei rezumări foarte sumare. Constatăm doar unele restricţii în problema acordării de titluri academice sau a titularizărilor, în urma adoptării legislaţiei rasiale (nr. 20191, 2022 şi alte câteva), mai consistente fiind dosarele relative la prestarea obligatorie a unor munci de folos obştesc de către muncitori evrei sau personal auxiliar de la Universitate (nr. 20293, 20299-20308, 20318, din anii 1943-1944).

Catalogul acesta va contribui în mod decisiv, prin informaţia nouă şi prin facilitatea sa ca instrument de lucru, la rescrierea unui important capitol din istoria Universităţii din Iaşi, demers imperios necesar în perspectiva unor noi aniversări ale instituţiei. Autorul, tenace şi motivat de succesul meritat al întreprinderii sale, va deschide, desigur, un nou şantier de lucru arhivistic pe care am fi bucuroşi să-l vizităm din nou, la încheierea sa, cât mai curând.

M. Ciubotaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 4

REUNIUNI ŞTIINŢIFICE

A III-A CONFERINŢĂ NAŢIONALĂ DE CHIMIOTERAPIE ANTIBACTERIANĂ, ANTIFUNGICĂ ŞI ANTIVIRALĂ

3-5 noiembrie 2004 IAŞI

Sub egida Academiei de Ştiinţe Medicale şi Societăţii Române pentru Studiul Chimioterapicelor, se desfăşoară, anual, la Iaşi "Conferinţa Naţională de Chimioterapie antibacteriană, antifungică şi antivirală". În acest an, aflată la a III-a ediţie, această manifestare ştiinţifică de prestigiu a debutat cu celebrarea lui Alexander Fleming şi marcarea celor 75 de ani de la descoperirea penicilinei.

Specialişti interesaţi în cercetarea, producerea, testarea şi utilizarea în practica clinică a chimioterapiei antibacteriene, antifungice şi antivirale au audiat prelegerile unor personalităţi în domeniu şi şi-au exprimat punctul de vedere în cadul sesiunilor de comunicări şi prezentări poster. Constituite ca adevarate conferinţe de consens au fost prezentate direcţiile actuale şi de perspectivă în chimioterapia infecţiilor cu agenţi patogeni intracelular (Prof.dr. M. Nechifor, UMF Iaşi) ; importanţa parametrilor farmacocinetici şi farmacodinamici în terapia raţională cu antibiotice (Prof.dr. S.E. Lencuţa - UMF Cluj-Napoca) ; noi direcţii privind preparatele antivirale (ing.dr. Cristina Vlase - Antibiotice S.A.Iaşi) ; teme de actualitate în tratamentul infecţiei HIV (Prof.dr. V. Luca et al. - UMF Iaşi ; Prof.dr. Florica Popescu et al. - UMF Craiova) ; dar şi de monitorizare a terapiei antibacteriene în contextul fenomenelor de rezistenţă (Prof.dr. L. Negruţiu et al. - UMF Timişoara ; Prof.dr. Rodica Cinca - UMF Timişoara). Cele 172 de lucrări elaborate de numeroase colective din centrele universitare din ţară, dar şi din Republica Moldova (Chişinău), au subliniat interesul medicilor practicieni pentru studiile clinice privind eficienţa preparatelor antibacteriene, antivirale şi antifungice, dar şi a cercetătorilor pentru evaluările farmacologice sau de sinteză şi farmaco-cinetică a chimioterapicelor.

Problemele de patologie generate de microorganismele intracelulare sau facultativ intracelulare au favorizat dezvoltarea cercetărilor privind pătrunderea în interiorul celulei a moleculelor de medicamente antibacteriene şi a acţiunii lor la acest nivel. În acest sens, se remarcă interesul pentru realizarea de noi molecule de chimioterapice care să poată atinge concentraţii crescute în interiorul celulei sau de obţinere a unor vectori, pentru creşterea eficienţei celor deja existente. Într-o permanentă concurenţă, agenţii patogeni virali sunt în atenţia medicilor, dar şi a producătorilor de chimioterapice. Emergenţa şi reemergenţa bolilor produse de virusuri a determinat lărgirea paletei de produse medicamentoase cu rol de inhibare sau neutralizare a efectelor infecţiilor acute sau cronice de etiologie virală. Agenţi retrovirali aprobaţi recent sau aflaţi în faze avansate de cercetare oferă soluţii îmbunătăţite terapeutice sau formule cu biodisponibilitate superioară. Evidenţierea limitelor monoterapiei sau biterapiei infecţiei HIV a generat în ultimul deceniu o efervescentă căutare pentru soluţii optime. Preocupările actuale pentru obţinerea de chimioterapice de generaţii noi prin intermediul inhibitorilor de adezine aduc speranţe de îmbunătăţire a duratei de supravieţuire, a calităţii vieţii şi scăderea complicaţiilor fatale la bolnavii cu infecţie HIV.

Lucrările prezentate în plen sau în sesiunea postere au demonstrat diversitatea preocupărilor în direcţia comună de a reuşi, într-o competiţie acerbă şi continuă, de a învinge abilitatea microorganismelor în lupta lor pentru supravieţuire.

În cadrul Adunării generale a Societăţii Române de Chimioterapice au fost stabilite tendinţele de corelare a tuturor preocupărilor celor implicaţi în activitatea de cercetare şi utilizare a chimioterapicelor pentru o cât mai bună asistenţă medicală în domeniu. Eforturile preşedintelui conferinţei, Prof.dr. M. Nechifor, a comitetului ştiinţific şi de organizare, dar şi a tuturor celor care au participat, consecvent, an de an, la aceste întruniri au fost răsplătite prin aprecierile primite şi colaborările stabilite cu acest prilej. Volumul de rezumate publicat într-o formă tehnică deosebită rămâne o dovadă certă a diversităţii preocupărilor şi a utilităţii practice a unor astfel de manifestări ştiinţifice.

Prof.dr. Doina Azoicăi

NOUTĂŢI

FIBROMATOZA - CEL MAI MARE IMITATOR AL CANCERULUI DE GLANDĂ MAMARĂ

Fibromatoza glandei mamare (tumoră desmoidă extra-abdominală) este o tumoră benignă rară care trebuie inclusă în diagnosticul diferenţial al cancerului de glandă mamară. Fibromatoza nu poate fi diferenţiată de neoplazie prin echografie, mamografie, examinare fizică sau macroscopie. Singura metodă de diagnostic de certitudine este prin examen microscopic. Această tumoră benignă nu metastazează dar are tendinţă la recurenţă postoperator (27%), ceea ce determină o morbiditate crescută. Articolul prezintă două cazuri de fibromatoză (51 şi 31 de ani) unul extins la muşchiul pectoral, în celălalt caz, tumora este limitată la glanda mamară. Etiologia acestei afecţiuni este necunoscută. Ea apare la femei între 30 şi 40 ani şi, singura manifestare, care aduce pacienta la medic, este fixarea tegumentului la tumora din parenchimul glandei. Această fixare a pielii este determinată de contracţia ţesutului fibros. Mamografia prezintă o formaţiune cu spiculi dar fără microcalcificări şi fără adenopatie. Echografia prezintă o structură neregulată, mixtă, hipoechogenă. Macroscopic, tumora variază ca dimensiuni, diametrul mediu fiind de 2,5 cm. Marea majoritate a acestor tumori sunt lobulate, slab delimitate şi de culoare gri. Examenul citologic prin biopsie cu ac fin nu are nici o valoare diagnostică. Microscopic, leziunea constă în celule fusiforme cu un aspect monoton şi cu o cantitate variabilă de colagen. Cicatricea radială poate prezenta aceleaşi aspecte macroscopice dar, microscopic, ţesutul conjunctiv component în cicatricea radială are mai mult colagen şi este hipocelular. Relaţia colagen - celularitate scade cu vârsta demonstrând involuţia. S-a observat şi regresia spontană. Tumora nu prezintă aspecte sugestive pentru o tumoră malignă : număr mare de mitoze, atipie celulară, necroză şi invazie vasculară. Lobulii de glandă mamară prinşi în tumoră pot preta la confuzie cu carcinomul, dar aspectele histologice sunt, de altfel, distincte. Tratamentul chirurgical constă în rezecţia extinsă cu margini de siguranţă datorită potenţialului înalt de recurenţă a acestei tumori. Recurenţele locale apar de obicei la 3 ani de la intervenţia chirurgicală. In această perioadă urmărirea strictă a pacientei este obligatorie. Chirurgia radicală trebuie să fie opţiunea de bază doar dacă rezultatul nu constă în mutilare, având în vedere şi faptul că tumora nu metastazează, iar regresia spontană este posibilă. Folosirea tratamentului prin iradiere a fost propusă cu dublu scop de a trata tumora şi de a preveni recurenţele locale. Nu există încă suficiente date în literatură pentru a susţine sau a nega rolul radioterapiei în această tumoră. (Matherne HT, Green A, Tucker A, Dyess LD. Fibromatosis. The Brest Cancer Imitator. *South Med J* 2004 ; 97 (11) : 1100-1103).

Cristina Terinte

VIAŢA S.M.N.

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA IANUARIE - DECEMBRIE 2004

LUNA IANUARIE 2004

1. SECŢIA PEDIATRIE (15 ianuarie)

a. Vărsături cronice la un copil cu IRT. Clinica a IV-a Pediatrie si Clinica Chirurgie Pediatrica

b. Mucoviscidoza - forma completă. Clinica a II-a Pediatrie

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (21 ianuarie)

a. Rolul factorilor de risc inflamatori şi infecţioşi în geneza şi progresia aterosclerozei la pacientul diabetic (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Turiceanu

b. Complexul filoctit. Conf.dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu

c. Pilula întâlnirii. Unirea Principatelor Române (1859) moment decisiv în afirmarea naţiunii române. Prof.dr. C. Cloşcă

d. Perpectiva noilor ghiduri terapeutice în hipertensiunea arterială. Dr. A.R. Petrariu - reprezentant medical compania Servier Medical

3. SECŢIA PEDIATRIE (21 ianuarie)

a. Intoxicaţia cu tetraetil de plumb. Clinic I Pediatrie

b. LAM 3- Complicaţii severe ale terapiei. Clinica a IV-a Pediatrie

4. SECŢIA CHIRURGIE (29 ianuarie)

a. Diverticul Mekel - implicaţii chirurgicale. Prof.dr. E. Târcoveanu, Dr. C.N. Neacşu, Conf.dr. N. Niculescu, Dr. D. Vintilă, Dr. D. Andronic, Dr. C. Bradea, Dr. R. Moldovanu, Dr. Nuţu

b. Indicaţiile osteomiei Scarf in tratamentul modern al hallux valgus-ului. Dr. P. Botez

c. Particularităţi clinico-terapeutice ale fistulelor digestive externe postoperatorii înalte. Dr. Iulia Munteanu

5. SECŢIA ALERGOLOGIE (28 ianuarie)

a. Imunomodularea microbiană în bolile alergice (referat general). Prof.dr. Georgeta Siniţchi

b. Rezultatele imunomodularii în prevenţia infecţiilor bronşice în astm (studiu clinic). Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Cecilia Grigore, Dr. Celina Stafie, Dr. Ana Maria Manoilescu

c. Astmul alergic la copil (prezentare caz clinic). Dr. Iuliana Carata, Dr. Ana Maria Scurtu

d. Prezentarea unui imunomodulator pe cale orala - lantigen B (comprimat terapeutic). Dr. Carmen Neagoe, Dr. Irina Pelin - Firma Datcom International

e. Luis Pasteur (Patografie). Prof.dr. Georgeta Siniţchi

6. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (22 ianuarie)

a. Cazuri de suicid în patologia pediatrică. Dr. C. Iordache

b. Medicaţia psiho-neuro-endocrină pentru întreţinerea proceselor de îmbătrânire. Prof.dr. L. Pendefunda, Dr. R. Ghiuru

c. Caz atipic de scleroză multiplă. Dr. Liliana Cucoş

7. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (ianuarie)

a. Studii de electrofiziologie celulară a circuitului ganglionilor bazali (referat de lucru). Dr. B. Neagu

b. Localizarea subcelulara a imunoreactivităţii angiotensinei II în cortexul cerebelos la şobolan (referat general). Dr. Luminiţa Vâţă

8. SECŢIA PSIHIATRIE (ianuarie)

a. Terapia farmacologică a sindroamelor demenţiale. Prof.dr. Roxana Chiriţă

b. Bifeprunox - un nou antipsihotic. Prof.dr. V. Chiriţă

c. Psihoterapia versus farmacoterapia îin depresie. Dr. C. Ştefanescu

d. Raportul cost eficienţă al antidepresivelor moderne. Prof.dr. P. Boişteanu

9. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (ianuarie)

a. Anomie şi violenţă (teză doctorat). Dr. C. Rebelea

b. Criteriologie medico-legală (teză de doctorat). Dr. Dana Mateiciuc

10. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (ianuarie)

a. Atitudinea terapeutică în hepatocarcinom. (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Alina Cenuşă

LUNA FEBRUARIE 2004

1. SECŢIA FARMACIE (4 februarie)

a. Consideraţii farmacognostice asupra familiei Asteraceae (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Oana Gacea

b. Acţiunea microorganismelor asupra plantelor medicinale şi a principiilor active conţinute de acestea (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cornelia Mircea

2. SECŢIA MORFOLOGIE (5 februarie)

a. Morfologia leziunilor precanceroase ale colonului şi rectului (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M.Danciu

b. Aportul reacţiilor IHC şi a tehnicilor moleculare în precizarea diagnosticului afecţiunilor limfoproliferative (prezentare de caz). Prof.dr. Maria Sultana Mihailovici

c. Tumori mezenchimale (prezentare de caz). Dr. Doina Butcovanu

3. SECŢIA PEDIATRIE (5 februarie)

a. Abordarea multidisciplinara a unui caz critic la copil. ATI - Clinica de Chirurgie Pediatrică

b. Coarctaţia de aorta la copil - aspecte pre şi postoperatorii. Dr. Georgiana Russu, Prof.dr. C. Iordache, Dr. Maria Irimia, Dr. Irina Vasilache, Prof.dr. A.G. Dimitriu

4. SECŢIA RADIOLOGIE (11 februarie)

a. Prezentare de caz. Prof.dr. Cezar Daniil

b. Explorarea imagistica în patologia pleurala. Dr. Cozmina Nedelcu, Dr. Cristina Moldoveanu

c. Reconstructia 3D de suprafaţă şi navigarea endoluminală în explorarea IRM a aortei abdominale. Dr. V. Fotea

5. SECŢIA OBSTETRICĂ - GINECOLOGIE (15 februarie)

a. Consecinţele practice ale monitorizarii sistemului renină-angiotensină în sarcina normală şi complicată cu HTA (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. S. Slatineanu

6. SECŢIA ONCOLOGIE ŞI BIOLOGIE CELULARĂ (18 februarie)

a. Rolul factorilor *genetic* în etiologia cancerului colo-rectal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Cristina Pârău

7. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (19 februarie)

a. Distrofia musculară progresivă în familiile din Moldova. Dr. S. Groapă, Dr. V. Secară

b. Neurotransmiţătorii în sistemul nervos central. Dr. B. Voiculescu, Dr. I. Buraga

c. Tratament cu Rebif în scleroza multiplă recurent recidivantă. Dr. S. Cărăuleanu, Dr. O. Despina

8.SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (24 februarie)

a. Depistarea precoce a nefropatiei diabetice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Bogdan

b. Probleme de diagnostic într-un caz rar de hematom cronic expansiv. Conf.dr. L. Şorodoc et al.

c. Pilula intilnirii. Valoarea terapeutică a credinţei. Prof.univ.dr. M. Nistor

d. Beneficiile Tonolosyn în tratamentul hipertensiunii arteriale. Dr. R. Simionescu - reprezentant compania Richter Gedeon

9. SECŢIA ALERGOLOGIE (25 februarie)

a. Eozinofilul şi eozinofilia (referat general). Prof.dr. Georgeta Siniţchi

b. Eozinofilia şi cancerul (referat general). Dr. C. Volovăţ

c. Urticaria cronică idiopatică şi infestarea cu Giardia Intestinalis (studiu clinic). Dr. Cecilia Grigore, Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Celina Stafie, Dr. Elena Popa, Dr. Ana Maria Manoilescu

d. Parazitoze intestinale la doua cabinete de medicina de familie (studiu clinic). Dr. Elena Popa, Dr. Cecilia Grigore, Dr. Ana Maria Manoilescu, Dr. Celina Stafie

e. Sindrom hipereozinofilic (caz clinic). Dr. Ana Maria Manoilescu, Dr. Cecilia Grigore, Dr. Elena Popa, Dr. Iuliana Carata, Dr. Ana Maria Scurtu, Prof.dr. Georgeta Siniţchi

f. Hipereozinofilie şi cancer renal (caz clinic). Dr. Celina Stafie, Dr. C. Volovăţ, Dr. Cecilia Stafie

g. Tratamente cu anticitokine în astmul cu hipereozinofilie (comprimat terapeutic). Prof.dr. Georgeta Siniţchi

h. Tratamente cu albendazol (DUODOR) în parazitoze. Dr. A. Chiriac - Firma Gedeon Richter

i. De la analele akkadiene până astazi - din istoricul parazitologiei. Prof.dr. Georgeta Siniţchi

10. SECŢIA MORFOLOGIE (26 februarie)

a. Histofiziologia ganglionului limfatic (referat în cadrul tezei de doctorat) Dr. D. Feraru

b. Limfodenite ce pot simula aspecte histologice de L.M.N. Prof.dr. Maria Sultana Mihailovici

c. Mioepiteliomul cutanat - prezentare de caz. Şef lucrări dr. Doina Butcovan

11. SECŢIA FARMACIE (27 februarie)

a. Aspecte de cronofarmacie importante în realizarea efectului terapeutic (referat în cadrul rezidenţiatului). Dr. Monica Momanu

b. Prezentarea Companiei farmaceutice Antibiotice SA Iaşi

c. Psihoterapia marţişorului. Prof.dr. Eliza Gafiţeanu

12. SECŢIA DE BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (26 februarie)

a. Septicemia determinată de bacterii plurirezistente. Consideraţii pe 20 de cazuri. Prof.dr. Doina Mihalache, Dr. Carmen Manciuc, Dr. Andrei Vâţă, Dr. Olivia Dorneanu

b. Implicaţii clinice şi terapeutice ale instalării rezistenţei la inhibitorii non-nucleozidici ai revers-transcripazei. Dr. Andra Teodor, Dr. D. Teodor, Dr. D. Florea, Dr. Irina Teodorescu, Dr. L. Prisecaru, Dr. P. Groza, Dr. Cristina Nicolau

13. SECŢIA CHIRURGIE (26 februarie)

a. Colecistectomia laparoscopică la bolnavii cirotici. Clinica I Chirurgie - Spitalul „Sf. Spiridon"

b. Posibilităţi de reconstrucţie a pierderilor de susbstanţă mandibulară cu material osos. Prof.dr. D. Gogalniceanu, Dr. Carmen Vicol, Dr. D. Pieptu

c. Metode de tratament ale ulcerului perforat. Dr. S. Pădureanu, Dr. Mihaela Ignat, Dr. Laura Mârţ

14. SECŢIA STIINŢE FIZIOLOGICE (februarie)

a. Cercetari clinico-experimentale asupra vezicii neurogene (teză de doctorat). Dr. O. Szeghin

15. SECŢIA PSIHIATRIE (februarie)

a. Noi valenţe terapeutice ale sertralienei. Prof.dr. V. Chiriţă

b. Terapiile alternative - clasificare şi mod de acţiune. Dr. M. Tetraru

17. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (februarie)

a. Apoptoza, morfologie (teză de doctorat). Dr. D. Mateiciuc

b. Euranasia (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cristina Diaconescu

LUNA MARTIE 2004

1. SECŢIA PNEUMOLOGIE (4 martie)

a. Situaţia evoluţiei tuberculozei in judeţul Iaşi in 2003. Dr. Adriana Sorete Arbore, Prof.dr. Tr. Mihăescu, statistician I. Rugină

b. Demers introductiv pentru o istorie a tuberculozei (referat general). Dr. I. Rotundu

c. Astmul bronşic : control total ! Prof.dr. Tr. Mihăescu

d. Tratamentul chirurgical al tuberculozei : concepţii moderne. Prof.dr. A. Aldea, Dr. Cristina Grogorescu, Dr. C. Mitrofan, Dr. Mihaela Scarlat, Dr. C. Pricopie, Dr. Ana Grigoraş

e. Studiul pleureziei tuberculoase la copil. Dr. Nicoleta Brinza, chimist Roberta Cernat, Dr. B. Moldoveanu

2. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (5 martie)

a. Imbătrânirea bronşiilor, imbătrânirea pleuro-pulmonara.Bronşite cronice. Prof.dr. J. Hurjui

3.SECŢIA ALERGOLOGIE (10 martie)

a. Antileucotrienele în tratamentul astmului bronşic (referat general). Prof.dr. Georgeta Siniţchi

b. Rezultatele tratamentelor cu montelukast sodic în tratamentul astmului bronsic (studii clinice). Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Cecilia Grigore, Dr. Elena Popa, Dr. Ana Maria Manoilescu, Dr. Monica Ungureanu, Dr. Ana Maria Scurtu, Dr. Iuliana Carata

c. Antileucotrienele asociate corticoizilor locali inhalatori în astmul bronşic (capacitatea singulair-ului oral în prevenirea exacerbărilor asmatice - CASIOPEA- Studiu Merk, USA). Prof.dr. Georgeta Siniţchi

d. Prezentare cazuri clinice - Rezultatele terapeutice cu montelukast sodic, în formele particulare de astm.

e. Astmul tusigen. Dr. Ana Maria Manoilescu, Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Elena Popa, Dr.

Cecilia Grigore, Dr. Iuliana Carata, Dr. Ana Maria Scutu, Dr. Monica Ungureanu

f. Urticaria cronică idiopatică, rinită alergică. Dr. Monica Ungureanu, Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Cecilia Grigore, Dr. Elena Popa, Dr. Ana Maria Manoilescu, Dr. Ana Maria Scurtu, Dr. Iuliana Carata

g. Triada asmatică. Dr. Cecilia Grigore, Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Elena Popa, Dr. Ana Maria Manoilescu, Dr. Monica Ungureanu, Dr. Iuliana Carata, Dr. Ana Maria Scurtu

h. Astmul la efort. Dr. Elena Popa, Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Cecilia Grigore, Dr. Monica Ungureanu, Dr. Ana Maria Manoilescu, Dr. Ana Maria Scurtu, Dr. Iuliana Carata

i. Astmul catamenial. Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Elena Popa, Dr. Cecilia Grigore, Dr. Ana Maria Manoilescu, Dr. Monica Ungureanu, Dr. Iuliana Carata, Dr. Ana Maria Scurtu

j. Astmul la copil. Dr. Ana Maria Scurtu, Dr. Iuliana Carata

k. Comprimat terapeutic – Antileucotriene în terapeutica astmului bronşic singular – Firma MSD

l. Istoria medicinii. De la anafilaxie la histamină, de la SRS-A la leucotriene şi de aici la tratamentul „personalizat" cu antileucotriene în astmul bronşic ; premiul Nobel în aplicaţii terapeutice. Prof.dr. Georgeta Siniţchi

4. SECŢIA ONCOLOGIE ŞI BIOLOGIE TUMORALĂ (10 martie)

a. Noi progrese în biologia tumorală a cancerului mamar (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Dorina Hopulete

5. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (12 martie)

a. Patologie intricat : bronho-pulmonară şi reumatismală. Dr. Elena Strobescu

6. SECŢIA DERMATOLOGIE (15 martie)

a. „Brival (bivudina) – E atât de simplu". Dr. Isabela Agrosoaie – prezentare Firma Berlin-Chemie

7. SECŢIA ANATOMIE ŞI ANATOMIE CLINICĂ (18 martie)

a. Cercetari asupra vascularizaţiei glandei mamare (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Mihaela Tătaru

8. SECŢIA PEDIATRIE (18 martie)

a. Sindrom de Makiaj Kaburi. Clinica a IV-a Pediatrie

b. Malformaţie congenitală de cord complexă. Clinica I-a Pediatrie

9. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (18 martie)

a. Incidenţa afecţiunilor cardiace în etiologia infarctului lacunar. Dr. C.N. Filip

b. Elasticitatea inelului fibros izolat al discului intervertebral lombar. Dr. St. Iencean

c. Noile valenţe ale terapiei cu Nootropil în sindroamele vertiginoase. Prof.dr. L. Pendefunda

10. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (19 martie)

a. Iatrogeniile medicamentoase la vârstnici. Dr. Cristina Gavrilescu

11. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (22 matie)

a. Tratamentul conservator al nefropatiei diabetice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Bogdan

b. Fiziopatologia microcirculaţiei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Negru

c. Pilula întâlnirii. Arta preistorică – element al sacrului individual şi colectiv. Dr. V. Chirica

d. Actualităţi în tratamentul cu statine–Mivastin. Dr. M. Grigoriu - reprezentant al Companiei Sicomed

12. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (24 martie)

a. Rectocolita ulcero-hemoragica. Epidemiologie (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Toader

b. Carcinomul hepatocelular. Actualităţi (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Alina Cenuşă

13. SECŢIA OFTALMOLOGIE (25 martie)

a. Actualităţi în corecţia viciilor de refracţie cu lentile aeriene (referat general). Dr. Camelia Bogdănici, Dr. Svetlana Gucal, Dr. Miruna Mitu, Dr. Elena Spac, Dr. S. Faisal

b. Exoftalmie unilaterală neaxială de origine tumorală (caz clinic). Dr. V. Rusu, Dr. Oana Gagos Zaharia, Dr. C. Taraşi, Dr. C. Postolache

c. Indicaţiile uleiului de silicon. Rezultate preliminare (lucrare personala). Dr. D. Brănişteanu, Dr. Oana Chelaru, Dr. Cătalina Niţa, Dr. A. Irimia

d. Opatanol–Noua tendinţă în tratamentul alergiei oculare. Firma Alcon Pharmaceuticals

14. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (martie)

a. Violenţa domestică (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Lacramioara Balan

b. Markeri morfologici medico-legali (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Coroamă

15. SECŢIA CHIRURGIE (25 martie)

a. Actinomicoza ileo-cecala. Prof.dr. E.Târcoveanu, Dr. C.N. Neacşu, Dr. G. Dimofte, Dr. Niculina Florea, Dr. D. Fieraru

b. Bio-ceramica de sinteză utilizată ca substitut osos în tratamentul chirurgical al artrozelor vertbrale posterioare. Dr. I. Petcu, Dr. Aurora Creţu, Dr. M. Gramadă, Dr. A. Sava, Dr. P. Botez

c. Infarctul entero-mezenteric – o cauza pierdută ? Dr. Lidia Andriescu, Dr. B. Badic, Dr. C. Burcoveanu, Dr. Iulia Munteanu, Dr. T. Bulgariu, Dr. Mihaela Ignat

16. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (25 martie)

a. Azitromicina – o alternativă terapeutică în bolile infecţioase. Dr. Carmen Manciuc, Dr. Egidia Miftode, Dr. Cătalina Luca

b. Boli infecţioase apărute în cursul călătoriilor (referat general). Prof.dr. Doina Mihalache

17. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (26 martie)

a. Vaccinoprevenţia şi prognozele epidemiologice privind morbiditatea, complicaţiile şi mortalitatea prin hepatita virală B (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Duca

b. Probleme de sănătate şi consumul medical – tendinţe, cauze şi rezolvari pe glob şi în România (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cr. Ştefanescu

c. Probleme medicale actuale privind munca femeii. Prevederi legislative (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. L. Stafie

18. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (26 martie)

a. Astmul bronşic tardiv. Conf.dr. Rodica Ghiuru

19. SECŢIA OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE (31 martie)

a. Ovarele polichistice. Corelaţii introductive (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Gabriela Şargu

20. SECŢIA PSIHIATRIE (martie)

a. Personalitatea normală şi patologică. Dr. C.C. Constantin

b. Limitele studiilor clinice în psihiatrie. Prof.dr. V. Chiriţă

c. Managementul modern în psihiatrie. Prof.dr. P. Boişteanu

d. Raportul cost-eficienta al antipsihoticelor atipice. Prof.dr. P. Boişteanu

21. SECŢIA BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ ORALĂ – SECŢIA BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ (martie)

a. Sedinţă festivă de comunicari cu ocazia aniversării a 25 de ani de învăţământ de Biologie Celulară şi Moleculară la UMF Iaşi

LUNA APRILIE 2004

1. SECŢIA MORFOLOGIE (1 aprilie)

a. Stadiul actual al aspectelor morfologice în cancerul colorectal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Danciu

b. Sarcomul fibroblastic mixo-inflamator (prezentare de caz). Dr. Doina Butcovan

2. SECŢIA FARMACIE (6 aprilie)

a. Marţian Cotrău – gânduri, evocări, amintiri. Prof.dr. W. Danca , Prof.dr. Gioconda Dobrescu, Prof.dr. A. Fechet, Prof.dr. V. Ciucă, Ing. C. Ostap, Prof.dr. Rodica Cuciureanu

3. SECŢIA ONCOLOGIE ŞI BIOLOGIE TUMORALĂ (14 aprilie)

a. Diagnosticul biologic, clinic şi stadializarea cancerelor bronho-pulmonare non microcelulare (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Dana Clement

4. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (19 aprilie)

a. Concepte moderne în evaluarea hipertensiunii arteriale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Roxana Flavia Ciofea

b. Actualităţi în tratamentul hipertensiunii arteriale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Florentina Palade

c. Pilula întâlnirii. Eminescu în contextul postmodernităţii. Conf.dr. Lucia Cifor - Universitatea "Al.I. Cuza" Iaşi

d. Innovatics nutraceutice. Bioinginer I. Ţaranu - reprezentant al Firmei Innovatics Laboratoires Romania SRL

5. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (15 aprilie)

a. Factori ce influentează rezultatele repararii nervilor periferici. Dr. T. Stamate, Dr. A. Budurcă

b. Indicele de reactivitate în tratamentul cu Pentoxifilin. Prof.dr. L. Pendefunda, Dr. C.N. Filip

c. Aspecte privind tratamentul non-imunomodulator în scleroza multiplă. Dr. S. Cheremi

6. SECŢIA MORFOLOGIE (22 aprilie)

a. Consideraţii asupra sistemelor de clasificare în LMNH (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Ferariu

b. Amiloidoza cardiacă - diagnostic endobiopsic. Dr. Doina Butcovan

c. Sindrom MEN 2-A - prezentare de caz. Dr. Delia Ciobanu

7. SECŢIA ONCOLOGIE ŞI BIOLOGIE TUMORALĂ (23 aprilie)

a. Masă rotundă : "Noi terapii biologice în cancerul mamar avansat" cu participarea medicilor oncologi din Vaslui, Neamţ, Botoşani, Suceava. Au conferenţiat : Prof.dr. E. Carasievici, Conf.dr. L. Miron

8. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (26 aprilie)

a. Tratamentul conservator în cancerul de sân. Metode adjuvante. Recurenţe locale. Factori de diagnostic (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Anca Neagu

b. Riscul malign în unele forme de patologie mamară benignă (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Maxim

9. SECŢIA PEDIATRIE (29 aprilie)

a. Impactul terapeutic al rezistenţei la antibiotice a streptococcus pneumoniae. Posibilităţi de ghidare a terapiei prin teste in vitro (referat general). Prof.dr. Gabriela Coman

b. Bronşiectazie difuză la copilul mic (prezentare de caz). Clinica a II-a Pediatrie

10. SECŢIA CHIRURGIE (29 aprilie)

a. Ileusul biliar în epoca chirurgiei laparoscopice. Prof.dr. E. Târcoveanu, Conf.dr. N. Danilă, Dr. Cr. Lupaşcu, Dr. Elena Cotea, Dr. R. Moldovanu, Dr. A.Vasilescu

b. Supuraţii grave de origine odontogenă în teritoriul oro-maxilo-facial. Prof.dr. D. Gogalniceanu, Dr. G. Melian, Dr. Otilia Lupaşcu

c. Tipuri de rezecţie- reconstrucţie osteoplastică în tratamentul tumorilor osose maligne sau potenţial maligne ale membrelor. Dr. Adriana Niţescu, Dr. I. Petcu, Dr. P. Botez, Dr. Aurora Creţu, Dr. A. Sava, Dr. A. Cartaleanu, Dr. M. Gramadă

d. Tumorile ampulei lui Vater - excizie locală sau rezecţie radicală ? Dr. C. Bulat, Dr. D. Timofte, Dr. L. Bisca, Dr. Oana Blanaru, Dr. M. Stoian

11. SECŢIA DE BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (29 aprilie)

a. Tratamentul în sepsis - speranţe şi neâmpliniri. Prof.dr. V.Luca

b. Isoprinosina în tratamentul unor forme de hepatită acută virală B experienţă 2001-2003. Dr. Carmen Manciuc, Dr. Andrei Vâţă, Dr. Carmen Dorobăţ, Dr. R. Fântânaru

12. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (30 aprilie)

a. Implicaţiile infecţiei cu virusul rubeolei în evoluţia sarcinii şi în inducerea efectelor teratogene. Dr. Oana Carmen Costan

b. Particularităţi privind consumul medical la o populaţie rurală comparativ cu cel al unei populaţii urbane şi factorii care îl conditionează. Dr. C.E. Ştefanescu

c. Metapneumo-virusurile - cauză majoră a infecţiilor acute ale aparatului respirator. Prof.dr. A. Ivan

13. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (30 aprilie)

a. Fişa de diagnostic anatomopatologic la tumorile cerebrale. Dr. Gabriela Dumitrescu

b. Oligodendroglioamele şi clasificarea tumorilor SNC după Daumas-Duport. Dr. Gabriela Dumitrescu

14. SECŢIA PNEUMOLOGIE (aprilie)

a. Participarea membrilor secţiei la Congresul Naţional de Pneumologie - Sibiu

15. SECŢIA PSIHIATRIE (aprilie)

a. Sindromul personalităţii organice. Dr. Liliana Gabriela Mihalache

b. Normalitatea psihică.Boala psihică. Dr. Mariana Enache

c. Depresiile psihogene în asistenţa clinică şi ambulatorie în psihiatrie. Dr. C. Ştefanescu

d. Diagnosticul precoce în schizofrenie : metode imagistice şi psihometrice. Dr. Alexandrina Baloescu

16. SECŢIA GERIATRIE- GERONTOLOGIE (aprilie)

a. Atipii clinice (simptomatice) ale durerii toracice în bolile bronho-pulmonare). Dr. Maria Stătescu

b. Insuficienţele respiratorii. Dr. Irina Cotea

c. Sindromul de detresă respiratorie acută şi TEP la vârstnic. Conf.dr. Rodica Ghiuru

d. Factori de risc în cancerul bronho-pulmonar la vârstnic. Conf.dr. Rodica Ghiuru

17. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (aprilie)

a. Inecul (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Şt. Botez

b. Anomie şi devianţă (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Băltărescu

c. Autismul (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Muraru

d. Sesiune de comunicări ştiinţifice „Actualităţi în Medicina Legală"la Gura Humorului -Suceava

LUNA MAI 2004

1. SECŢIA PEDIATRIE (5 mai)

a. Tumora intracraniana. Prezentare de caz. Clinica a IV-a Pediatrie

b. Pancreatita după infecţie urinară. Prezentare de caz. Clinica de Chirurgie Pediatrică -sectia ATI

2. SECŢIA ENDOCRINOLOGIE (6-7 mai)

a. Journees Francophones d'Endocrinologie, Iaşi

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (13 mai)

a. Actualităţi în diagnosticul, patogenia şi tratamentul vasculitelor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Irina Buhăescu

b. Stresul oxidativ în sindroamele coronariene acute (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Bobescu

c. Pilula întâlnirii. Elemente de spiritualitate preistorică. Cercetator principal Dr. V. Chirică

d. Pentoxi retard - Perenitatea unei medicaţii clasice. Dr. C. Vasilache- reprezentant medical Compania Terapia

4. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (20 mai)

a. Migrena cronică asociată cu tulburari vegetative craniene degmentare. Dr. I. Moldovanu, Dr. Stela Odobescu

b. Diagnosticul şi tratamentul cefaleelor trigeminale vegetative. Dr. Stela Odobescu

c. Paralizia de OCM şi sindroamele asociate. Dr. Carmen Nicoleta Filip

5. SECŢIA DERMATOLOGIE (20-22 mai)

a. Conferinţa de dermatologie „Zilele Gh. Năstase", ediţia a X-a, şi Cursul de Formare Medicală Continuă : „Keratinizarea şi perturbarile keratinizarii" şi „Dermatita atopica şi medicul de familie"

6. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (20 mai)

a. Rolul corticosuprarenalei în timpul sarcinii (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Georgeta Lupu

b. Conduita în infertilitatea tubară (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Simina Vegheş

7. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE în colaborare cu MATERNITATEA PIATRA -NEAMT (27 - 29 mai)

a. „A III-a Conferinţă Natională de Ginecologie Oncologică" cu tematica : Boala trofoblastică gestaţională şi Varia

8. SECŢIA PEDIATRIE (27 mai)

a. Spondilartrita nediferenţiata. Prezentare de caz. Clinica a II-a Pediatrie

b. IRA la sugar. Prezentare de caz. Clinica a IV-a şi Clinica I Pediatrie

9. SECŢIA DE BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (27 mai)

a. Antibioticoterapia meningitelor cu bacili Gram-negativ (studiu pe 50 de cazuri). Dr. Daniela Leca, Dr. Egidia Miftode, Dr. Carmen Dorobăţ, Dr. Cătalina Luca, Prof.dr. V. Luca

b. Flurochinolonele la copii - reactii adverse. Dr. Daniela Leca, Prof.dr. V. Luca

10. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (28 mai)

a. Metode de cunoaştere şi analiză a morbidităţii în relaţia cu factorii ocupaţionali şi de viaţă la o populaţie rurală (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cr. Ştefanescu

b. Date epidemiologice şi forme clinice ale hepatitei A (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. E. Iacob

c. Boala diareică acută cu Escherichia coli O 157 : H7 - aspecte clinico-epidemiologice. Dr. Mioara Matei

d. Noi vaccinuri în lupta împotriva tuberculozei. Dr. Mihaela Trifan

e. Problema vaccinurilor anti-cancer, mereu în actualitate. Dr. Alina Manole

11. CERC FARMACOLOGIE, ALGEZIOLOGIE, TOXICOLOGIE (28 mai)

a. Informare privind şedinta Consiliului European EFIC – Istanbul. 21-23 mai 2004. Prof.dr. O.C. Mungiu

b. Actualităţi în farmacoterapia cu analgezice neopioide (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Liliana Pavel

c. Date actuale privind efectele farmacologice şi clinice ale alcoolului etilic (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Magda Pastramagiu

12. SECŢIA MORFOLOGIE (31 mai)

a. Metode de diagnostic paraclinic şi morfologic în carcinomul colorectal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Danciu

b. Valoarea metodelor imunohistochimice şi moleculare în diagnosticul limfoamelor non-Hodgkin (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Ferariu

13. SECŢIA DE BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ ORALĂ ŞI SECŢIA DE BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ (mai)

a. Participarea membrilor secţiei la Simpozionul Naţional de Morfologie Normală şi Patologică – Craiova

14. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (mai)

a. Fenomene endotelio-dependente în arterele de rezistenţă (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Ionela Lăcramioara Şerban

b. Particularităţi ale dinamicii calciului citosolic şi a fenomenului contractil în muşchiul neted (teza de doctorat). Dr. D.N. Şerban

15. SECŢIA PSIHIATRIE (mai)

a. Alcoolismul. Consideraţii generale. Dr. Elena Tocari

b. Psihofarmacologia depresiei. Dr. I. Udriştoiu

c. Terapia medicamentoasă în tulburarile depresive. Dr. P. Ifteni

d. Personalităţi ale psihiatriei ieşene. Dr. H. Gottleib

16. SECŢIA GERIATRIE- GERONTOLOGIE (mai)

a. Recuperarea în bolile bronho-pulmonare cronice : Dr. Cringuţa Paraschiv

b. Patologie bronho-pleuro-pulmonară la bolnavii cu ,imunodeficienţă relativă". Dr. Irina Ieşanu

c. Evaluarea socială şi probleme speciale în patologia vârstnicului. Conf.dr. Rodica Ghiuru

17. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (mai)

a. Evaluarea prejudiciului estetic (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Irina Agrosoaie

b. Mecanismul leziunilor cranio-cerebrale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. S. Moraru

LUNA IUNIE 2004

1. SECŢIA ONCOLOGIE ŞI BIOLOGIE TUMORALĂ (5 iunie)

a. Masă rotundă : "Noi standarde în tratamentul hormonal adjuvant al cancerului mamar". Au participat medici oncologi din Vaslui, Neamţ, Botoşani, Suceava. Au conferentiat : Conf.dr. L.Miron, Dr. Elena Motan Ganea (Suceava)

2. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (10 iunie)

a. Noi criterii de diagnostic şi perturbarile arhitecturii somnului în boala Parkinson. Dr. Rodica Maria Prodan, Dr. Oana Trifan

b. Terapia antiangine monitorizată TCD. Prof.dr. L. Pendefunda, Dr. R. Ghiuru

c. Tulburari cognitive în maladia Parkinson. Dr. L. Cucoş

3. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (10 iunie)

a. Displaziile intraepiteliale ale cancerului mamar (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Simona Muscă

b. Glanda mamară. Embriologie, dezvoltare, fiziologie (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Podasca

4. SECŢIA ENDOCRINOLOGIE (10-11 iunie)

a. Al III-lea Congres Naţional de Neuroendocrinologie desfăşurat la Poiana Braşov

5. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (15 iunie)

a. Actualităţi în studiul obezităţii (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Răucescu

b. Actualităţi în dislepidemii - relaţia intre HDL-colesterol şi riscul apariţiei cancerului mamar (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cynthia Petrovanu

c. Pilula întâlnirii. Elemente de filosofie orientală în opera lui Eminescu. Conf.dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu

d. Erdomed - unicul mucomodulator cu acţiune antibacteriană. Dr. Oltea Constantin -reprezentant medical al companiei CSC Pharmaceuticals

6. SECŢIA PEDIATRIE (24 iunie)

a. Date epidemiologice, etiologice şi studiu clinic al tumorii Wilms (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Viviana Stoian

b. Prezentare de medicament - Firma Aventis.

c. Actualităţi epidemiologice şi etiopatogenice în boala celiacă (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Alina Hriţcu

7. SECŢIA CHIRURGIE (24 iunie)

a. Indicaţiile şi beneficiile ecografiei intraoperatorii în chirurgia ficatului şi pancreasului. Dr. C. Burcoveanu, Dr. D. Timofte, Dr. Adriana Pricop, Dr. Mihaela Ignat, Prof.dr. Cr. Dragomir

b. Reconstrucţia transarticulară şi osteosinteza retrogradă minim invazivă cu placi în fracturile complexe ale fenurului distal. Dr. P.D. Sârbu, Prof.dr. N. Georgescu, Dr. D. Pencu, Dr. G. Ghionoiu, Dr. O. Cristea, Dr. R. Bruja, Dr. R. Asaftei

c. Splenectomia laparoscopica. Prof.dr. E. Târcoveanu, Dr. C. Bradea, Dr. C. Lupaşcu, Dr. D. Lăzescu, Dr. R. Moldovanu

8. SECŢIA DE BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (24 iunie)

a. Meningita tuberculoasă la copil. Prof.dr. Doina Mihalache, Dr. Cătalina Luca, Dr. A. Vâţă, Dr. Tatiana Turcu

b. Terapia salmonelozei la sugar (analiza cazurilor 2002-2003). Dr. Carmen Manciuc, Prof.dr. Doina Mihalache

9. SECŢIA FARMACIE (24 iunie)

a. Genisteina în tratamentul afecţiunilor produse de menopauza (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Anca Dragomirescu

b. Prezentare produse ale companiei farmaceutice AstraZeneca. Farm. Daniela Bugoi

10. CERC FARMACOLOGIE (28 iunie)

a. Al VIII-lea Congres Internaţional "Ionii metalici în biologie şi medicină". Budapesta 2004. Prof.dr. M.Nechifor

b. Cisteinil leucotrienele şi implicaţiile lor normale şi patologice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Magda Cuciureanu

c. Farmacoterapia afecţiunilor parodontale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Luca

11. SECŢIA DE BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ ORALĂ ŞI SECŢIA DE BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ (iunie)

a. Participarea membrilor secţiilor la Sesiunea ştiinţifică a Societăţii Naţionale de Biologie celulară şi Moleculară - Sighişoara

12. SECŢIA PSIHIATRIE (iunie)

a. Actualităţi în clasificarea tulburărilor afective. Prof.dr. Roxana Chiriţă

b. Simptomele somatice în depresie. Dr. C. Ştefanescu

c. Eficacitatea venlafaxiniei în tratamentul depresiei majore. Prof.dr. V. Chiriţă

d. Terapia psihotropa în depresie. Dr. I. Udriştoiu

13. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (4 iunie)

a. Evaluari geriatrice şi strategii terapeutice în patologia bronho-pulmonara a vârstnicului. Conf.dr. Rodica Ghiuru

14. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (iunie)

a. Bioetica şi teologie (examen pentru admiterea la doctorat). Dr. Fl. Topoliceanu

b. Pedofilia (examen pentru admiterea la teza de doctorat). Dr. M. Fulga

c. Congresul Academiei Balcanice de Medicină Legală Serres-Grecial (iunie) la care au participat membri ai secţiei de Medicină Legală

LUNA IULIE 2004

1.SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (6 iulie)

a. Hemocromatoza - boală cu faţete multiple (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Camelia Cojocariu

b. Dispepsia funcţională şi gastropareza diabetică. Date anatomo clinice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Şfarţi

c. Metode de tratament endoscopic al polipilor recto-colonici (referat în cadrul tezei de doctorat). Prezentare de caz clinic. Dr. Elena Gologan

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (6 iulie)

a. Metode de evaluare a riscului de aritmii ventriculare postinfarct miocardic acut (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Daniela Crişu

b. Profiluri tensionale la pacientul hipertensiv (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Iliescu

c. Modalităţi de apreciere a evoluţiei cu DZ şi STG în raport cu populaţia fără tulburari de glicoreglare (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Turiceanu

d. Coryol - un excelent betablocant vasodilatator. Dr. G. Petrea

3. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (8 iulie)

a. Patologia endometrului la menopauza (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Irina Antoniu

4. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (9 iulie)

a. Factori de risc în unele gastropatii (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. S. Gherasim

b. Instituţionalizarea precoce - obstacol sau factor favorizant în dezvoltarea biopsihomotorie a copiilor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Fl.D. Petrariu

c. Evaluarea dezvoltarii psihomotorii a copiilor prin teste de screening (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Fl.D. Petrariu

d. Sindroame particulare în medicina mediului : Sick building syndrom. Dr. Otilia Voroniuc

e. Rolul zincului în infecţia cu HIV. Dr. C.D. Laba

5. SECŢIA FARMACIE (13 iulie)

a. Metode HPLC utilizate în izolarea şi analiza principiilor active din plante (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Claudia Butnaru

6. SECŢIA ANATOMIE ŞI ANATOMIE CLINICĂ (15 iulie)

a. Implicaţiile venelor coronare în patologia cardiacă (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Sofia David

7. SECŢIA MEDICINĂ INTERNA ŞI CARDIOLOGIE (26 iulie)

a. Actualităţi privind patogeneza artrozelor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cozmina Nedelcu

b. Investigaţii în steatohepatita (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. E. Moroşanu

c. Actualităţi în imunopatogenia poliartritei reumatoide (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Abramovici

d. Corelaţii ale aterosclerozei în cadrul patologiei vasculare asociate (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Munteanu

e. Tramadol retard - Oportunitate şi complianţă în tratamentul durerii cronice. Triovit - Terapie antioxidanta. Dr. Carmen Munteanu, Dr. Alina Costachescu - reprezentante medicale ale companiei KRKA

8. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (iulie)

a. Investigatii în steato-hepatite (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. E. Moroşan

b. Corelaţii ale aterosclerozei în cadrul patologiei vasculare asociate (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Munteanu

9. CERC GENETICĂ (22 iulie)

a. Anomalii congenitale. Dr. Elena Manuela Braha

LUNA SEPTEMBRIE 2004

1. SECŢIA ALERGOLOGIE (8 septembrie)

a. Alimentul - factor alergizant (referat general). Prof.dr. Georgeta Siniţchi

b. Astmul bronşic declanşat de alimente (referat general). Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Cecilia Grigore

c. Alergia respiratorie la laptele de vaca (studiu clinic). Prof.dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Ana Maria Scurtu, Dr. Iuliana Carata, Dr. Cecilia Grigore, Dr. Andreea Petrovici, Dr. Irina Bordeianu, Dr. Ilinca Popescu

d. Astm bronsic - criza declansată de consumul de capşuni (prezentare de caz). Dr. Cecilia Grigore, Dr. Ilinca Popescu, Prof.dr. Georgeta Siniţchi

e. Comprimat terapeutic. Adrenalina în alergiile grave alimentare

f. Patografie. Premiul Nobel în medicină pe anul 2003

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (9 septembrie)

a. Toxicitatea terapeutică şi nonterapeutică a drogurilor imunosupresive (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Irina Buhăescu

b. Corelaţii între obezitatea androidă în contextul sindromului X metabolic şi riscul apariţiei canerului mamar (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cynthia Petrovanu

c. Clinica artozei cervicale. Investigaţii (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cosmina Nedelcu

d. Driptane - Tratamentul de elecţie în hiperactivitatea vezicală. Farm. Alina Militaru - reprezentant medical compania Fournier Pharma

3. SECTIA ONCOLOGIE SI BIOLOGIE TUMORALA (9-12 septembrie)

a. Participare la organizarea „A III-a Conferinta Nationala de Oncologie Medicala", Mamaia, cu 12 lucrari (primul loc pe tara) si 4 cursuri sustinute de Prof.dr. E. Bild si Conf.dr. L. Miron

4. CERC GENETICA (16 septembrie)

a. Diagnosticul, explorarea şi sfatul genetic în sindroame plurimalformative (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Emanuela Braha

b. Sindroame şi asociaţii plurimalformative (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Liliana Burlibaşa

5. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (17 septembrie)

a. Principii actuale de terapie antimicrobiană. Dr. B. Mustaţă

6. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (21 septembrie)

a. Etiopatogenia osteoporozei şi a diabetului zaharat tip II (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. Daniela Reuţ

b. Particularităţi clinice şi biologice în steato-hepatite (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. E. Moroşanu

c. Sinovita - Criterii de interpretare a infecţiei şi inflamaţiei (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Abramovici

d. Ateroscleroza şi arterioscleroza la pacientul renal (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. Nicoleta Mardare

e. Prestarium - Date noi furnizate de studiul Europa. Dr. E. Păduraru - reprezentant medical al companiei Servier

7. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (23 septembrie)

a. Malformaţiile congenitale cranio-cerebrale. Prof.dr. L. Pendefunda

b. Sindromul demenţial. Dr. Adriana Axinte, Prof.Ddr. Roxana Chiriţă

c. Tulburari cognitive în boala Parkinson. Dr. Liliana Cucoş, Prof.dr. L. Pendefunda

8. SECŢIA DE PNEUMOLOGIE (septembrie)

a. Participarea unor membri ai secţiei la ERS Congres - Glassgow (Scotia)

b. Organizarea Conferinţei Naţionale INSPIR 2004

9. SECŢIA DE BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ ORALĂ ŞI SECŢIA DE BIOLOGIE CELULARĂ (septembrie)

a. Participarea membrilor secţiilor la Saptămâna medicală Balcanică şi Congresul Uniunii Medicale Mediteraneene - Oradea

10. SECŢIA PSIHIATRIE (septembrie)

a. Riscul accidentelor vasculare cerebrale şi tratamentul cu antipsihotice atipice. Dr. Alexandrina Boloş

b. Tulburari metabolice consecutive tratamentului cu antipsihotice atipice. Dr. C. Ştefanescu

c. Quetiapina - valenţele terapeutice în tulburarea afectivă bipolară. Prof.dr. V. Chiriţă

d. Abuzul de substanţe la vârstnici. Prof.dr. P. Boişteanu

11. SECŢIA GERIATRIE -GERONTOLOGIE (septembrie)

a. Particularităţi clinice şi biologice în steatohepatite (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. E. Moroşan

12. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (30 septembrie-2 octombrie)

a. Conferinţa Natională de Obstetrică şi Ginecologie şi Zilele Medicale „Vasile Dobrovici" ediţia a VIIIa cu temele : Sarcina patologică prin afecţiuni fetale şi anexiale ; Patologia benignă a glandei mamare

13. SECŢIA MEDICINĂ LEGAL (septembrie)

a. Anomie şi infracţionalitate (examen pentru teza de doctorat). Dr. Elena Moisescu

b. Criteriologia discernamintului (examen pentru teza de doctorat). Dr. I. Pintea

c. Congresul Academiei Baltice de Medicină Legală Sant Petersburg - Rusia, la care au participat membri ai secţiei de Medicină Legală

d. Simpozionul "Bioetică si teologie" Iaşi ; secţia Medicină Legală în colaborare cu disciplina de Bioetică Medicală, DSP judeţ Bistriţa şi Arhiepiscopia Transilvaniei

LUNA OCTOMBRIE 2004

1. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (5 octombrie)

a. Durerea şi analgezia - concepţii noi (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Răucescu

b. *Corelaţii clinico-biologice osteoporoza-diabet zaharat tip II* (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Daniela Reuţ

c. Lovastatin - singura statina naturală în tratamentul dislepidemiilor. Dr. Monica Georgescu reprezentant medical compania LaborMed Pharma

2. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (5 octombrie)

a. Le traitement endovasculaire des anevrysmes et des malformations arterio-veineuses cerebrales. Prof.dr. P.Courteoux - Caen (France)

b. Malformation de la veine de Galien. Considerations a propos d'cas clinique. Dr. N. Dobrin

3. SECŢIA DERMATOLOGIE (11 octombrie)

a. Etiologia şi patofiziologia manifestărilor bacteriene cutanate (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Văţă

b. Sindromul biologic şi aspecte histologice în Lupusul Eritematos (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Gabriela Petrescu

4. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (14 octombrie)

a. Naşterea ca factor de stress (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Georgeta Lupu

b. Beneficiile contraceptive ale contraceptivelor orale combinate (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. T. Grigoriu

5. SECŢIA ENDOCRINOLOGIE (16-18 octombrie)

a. Congres Naţional de Endocrinologie, Timişoara, la care au participat membrii secţiei

6. CERC FARMACOLOGIE (18 octombrie)

a. Informare privind al II-lea Congres Internaţional de Neuroregenerare, septembrie 20-24, Rio de Janeiro

b. *Ziua Mondială a Durerii. Cea de a III-a saptămână europeană de Luptă împotriva durerii*, octombrie 10-12, Geneva. Prof.dr. O.C.Mungiu

c. Aspecte metodologice privind studiul experimental al alcoolo-dependentei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Magda Pastramagiu

7. SECŢIA DERMATOLOGIE (18 octombrie)

a. Tratamentul în Lupus eritematos (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Gabriela Petrescu

8. SECŢIA ANESTEZIE TERAPIE INTENSIVĂ (20 octombrie)

a. Rezistenţa la antibiotice. Prof.dr. I. Stratan

b. Prezentare Sevofluran. Dr. B. Ţuţuianu

9. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (21 octombrie)

a. Managementul stomatologic pentru pacienţii cu demenţa. Dr. A. Axinte, Prof.dr. Roxana Chiriţă

b. Patologia pediatrică a sistemului nervos periferic. Prof.dr. L. Pendefunda

c. Incidenţa sindromului depresiv în scleroza multiplă. Dr. Oana Despina, Dr. Carmen Nicoleta Filip

10. SECŢIA NEUROLOGIE (22 octombrie)

a. Aportul investigaţiilor histopatologice în diagnosticul afecţiunilor musculare. Dr. Gabriela Dumitrescu

b. Stimularea electrică functională - metoda de reeducare a mersului la bolnavul neurologic. Prof.dr. D.C. Popescu

11. SECŢIA ONCOLOGIE ŞI BIOLOGIE TUMORALĂ (22 octombrie)

a. Tratamentul actual al cancerelor bronho-pulmonare nonmicrocelulare (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Dana Clement

12. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (26 octombrie)

a. Tratamentul osteoporozei din diabetul zaharat tip II (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Daniela Reuţ

b. Probleme de neuro-psiho-imunologie în hemato-oncologie. Conf.dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu

c. Pilula întâlnirii. Preţul şi valoarea clipei prezente. Conf.dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu

d. Olicard. Protecţie coronariană susţinută. Dr. Alina Radu - reprezentant medical al companiei Solvay- Pharma

13. SECŢIA MORFOLOGIE (28 octombrie)

a. Leziunile precanceroase ale mucoasei şi relaţia lor cu carcinomul gastric precoce. Prof.dr. Maria Sultana Mihailovici, Dr. M. Danciu, Dr. Luminiţa Ivan, Dr. D. Ferariu

b. Expresia Agr Ki-67 în cancerul gastric şi relaţia acestuia cu imunoreactivitatea p53. Dr. Luminiţa Ivan, Prof.dr. Maria Sultana Mihailovici

c. Histiocitoza cu celule cu diferenţiere nedeterminată (prezentare de caz). Dr. Doina Murărescu, Dr. Irina Chiseliţa, Dr. Rodica Lighezan, Prof.dr. Maria Sultana Mihailovici, Dr. Cristina Terinte

14. SECŢIA CHIRURGIE (28 octombrie)

a. Tratamentul chirurgical al stenozelor carotidiene. Dr. Genoveva Baroi, Dr. R. Popa, Dr. Oana Grigoraş

b. Controverse privind necesitatea înlocuirii rotulei în artroplastia totală de genunchi. Prof. dr. N. Georgescu, Dr. P.D. Sârbu, Dr. L. Stratan, Dr. D. Cionca, Dr. G. Ghionoiu, Dr. O. Cristea

c. Prelevarea minim invazivă de lambouri musculare. Modele experimentale la porc. Dr. N. Gheţu, Dr. Venera Iliescu, Dr. Dana Gheţu, Dr. Gr. Mihalache, Dr. M. Ionac, Dr. D. Pieptu

15. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (28 octombrie)

a. Prezent şi perspective în tratamentul HIV. Dr. Andra Teodor, Prof.dr. V. Luca

b. Infecţia cu Microplasma pneumoniae (studiu pe 43 de cazuri). Dr. Daniela Leca, Dr. Egidia Miftode, Dr. Cristina Petrovici, Dr. D. Teodor, Prof.dr. V. Luca

16. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (29 octombrie)

a. Structura şi particularităţile actuale ale procesului epidemiologic al rubeolei în variate structuri demografice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Oana Carmen Costan

b. Aspecte epidemiologice privind utilizarea contraceptivelor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Zina Popa

17. CERCUL GENETICĂ MEDICALĂ (29 octombrie)

a. Mecanismele microdeleţiilor şi microduplicaţiilor cromosomice. Dr. Cristina Skrypnyc

18. SECŢIA FARMACIE (29 octombrie)

a. Plante toxice din familia Solanaceae (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Claudia Butnaru

19. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (octombrie)

a. Interrelaţii ale sistemelor angiotensinice şi a poliaminelor la nivelul musculaturii netede vasculare (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Natalia Costuleanu

20. SECŢIA PSIHIATRIE (octombrie)

a. Particularităţi ale agresivitaţii în alcoolism şi abordarea terapeutică. Dr. Elena Tocari

b. Comorbiditatea şi asistenţa terapeutică. Dr. P. Ifteni

c. Configuratie bio-psiho-sociala a persoanelor cu tulburari psihocomportamentale. Dr. Mariana Enache

d. Tratamentul cu wellbutrin în depresiile severe. Dr. C. Ştefanescu

e. Fobia sociala. Dr. Ana Maria Grigorescu

f. 28.10-31.10.2004 „Zilele Spitalului clinic de Psihiatrie Socola" : Particularităţi antropo-culturale în dinamica bio-psiho-sociala

21. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (octombrie)

a. Accidente de trafic în Grecia şi România (examen pentru teza de doctorat). Dr. P. Ioannis

b. Criteriologia diagnosticului diferential : omucidere, sinucidere, accident" (examen pentru teza de doctorat). Dr. Katerina Kanaki

22. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (octombrie)

a. Date clinice şi epidemiologice cu privire la boala celiacă (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Alina Cantemir

b. Explorări funcţionale în patologia esofagiană (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Gabriela Ştefanescu

c. Epidemiologia cancerului colo-rectal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Iuliana Taraşi

LUNA NOIEMBRIE 2004

1. SECŢIA OFTALMOLOGIE (4 noiembrie)

a. Neuropatia optică glaucomatoasă (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Ingrid Antohi

b. FDS versus perimetria statică la voluntari sănătoşi (lucrare personala). Dr. Crenguţa Marcu, Dr. C.Danielescu, Dr. Miruna Niţu

c. Autokeratoplastia penetrantă inversată (film video). Prof.dr. D.Chiseliţă, Dr. Ingrid Antohi, Dr. Crenguţa Marcu

d. Importanţa filtrului VV la purtatorii de lentile de contact. Simona Radu - Firma Sover

2. SECŢIA PEDIATRIE (4 noiembrie)

a. Sindromul Alport. Prezentare de caz. Clinica a IV-a Pediatrie

b. Sindromul Kostmann. Prezentare de caz. Clinica a IV-a Pediatrie

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (9 noiembrie)

a. Actualităţi în tratamentul artrozelor (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cosmina Nedelcu

b. Actualităţi în terapia afecţiunilor hepatice (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. E. Moroşanu

c. Riscul pentru neoplasmele mamare în contextul patologiei metabolice (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cynthia Petrovanu

d. Xanax - anxietatea şi simptomele cardiovasculare. Dr. Veronica Roşu, reprezentant medical al companiei Pfizer

4. SECŢIA PEDIATRIE (11 noiembrie)

a. Boala Kawasaki. Prezentare de caz. Clinica a II-a Pediatrie

b. Sindromul dureros abdominal - probleme de diagnostic. Prezentare de caz. Clinica a IV-a Pediatrie

5. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (11 noiembrie)

a. Tratamentul chirurgical al organelor genitale interne (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Pintilie

b. Modificări hormonale în timpul naşterii (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Georgeta Lupu

6. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (18 noiembrie)

a. Traumatismele cranio-cerebrale la copil. Dr. V. Dimov

b. Manifestari neurologice în patologia trunchiului cerebral. Dr. Mihaela Voloscinschi

c. Paralizia nervului oculomotor comun şi sindroame clinice asociate. Dr. Carmen Nicoleta Filip, Prof.dr. L. Pendefunda

7. CERC FARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE, ALGEZIOLOGIE (19 noiembrie)

a. De la glonţul magic la genetica rezistenţei la chimioterapie. Congresul Internaţional de Chimioterapice - Nurenberg septembrie 2004. Prof.dr. M. Nechifor

b. Efecte secundare ale medicamentului la nivelul cavităţii bucale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Luca

8. SECŢIA NEUROLOGIE (19 noiembrie)

a. Actualităţi privind încadrarea nosologică şi clinică a sindroamelor paraneoplazice. Dr. Adriana Vâlcu

b. Nevralgia postherpetica - actualităţi privind aspectele fiziopatologice şi clinice. Dr. Diana Hodorog

9. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (19 noiembrie)

a. Neurosurgery of the epilepsia. Prof.dr. K. Zetner - Freiburg (Germania)

10. SECŢIA CHIRURGIE (25 noiembrie)

a. Fibromul de ovar. Prof.dr. E.Târcoveanu

b. Fibrohistocitoame cu localizare în teritoriul OMF - studiu clinic şi terapeutic. Prof.dr. D. Gogalniceanu, Dr. Carmen Vicol, Dr. Gr.D. Mihalache, Dr. Elisabeta Laba, Dr. Otilia Lupaşcu

c. Utilizarea plasei de polipropilenă în cura chirurgicală a eventraţiilor. Dr. V. Scripcariu, Dr. S. Timofiev, Dr. R. Iulian, Dr. L. Lefter, Prof.dr. Cr. Dragomir

d. Consideraţii generale asupra chistului hidactic pulmonar. Dr. C. Mitrofan, Dr. A. Aldea, Dr. C. Grigorescu, Dr. C. Moldovanu, Dr. I. Jitaru, Dr. G. Iosep, Dr. S. Bolog

11. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (25 noiembrie)

a. Aspecte clinico-epidemiologice ale hepatitei cu virus B la cazurile internate în Clinica de Boli Infecţioase în ultimul deceniu. Prof.dr. Doina Mihalache, Dr. A. Vâţă, Dr. Carmen Manciuc

b. Două decenii de confruntare cu HIV. Prof.dr. V. Luca

12. CERC GENETICĂ (25 noiembrie)

a. Anomalii de structura ale cromosomilor umani (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cristina Skrypnyc

b. Etiopatogenia anomaliilor congenitale multiple (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Liliana Burlibaşa

13. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (25 noiembrie)

a. Tehnici chirurgicale în cancerul glandei mamare (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Podasca

b. Examenul anatomo-patologic în cancerul endometrial (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Mihalcea

14. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (26 noiembrie)

a. Forme clinice în gastropatii (referat in cadrul tezei de doctorat). Dr. S. Gherasim

b. Metode anticoncepţionale. Avantaje şi riscuri (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Zina Popa

c. Aspecte epidemiologice privind bolile cardiovasculare (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Mioara Bucur

d. Accidente rutiere ca problemă de sanatate publica. Conf.dr. Odette Duma, Dr. M. Manole

15. SECŢIA BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ ORALĂ ŞI SECŢIA DE BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ (noiembrie)

a. Participarea membrilor secţiilor la Conferinţa Internaţională „Biomaterials and Medical Devices" - Bucureşti

16. SECŢIA PSIHIATRIE (noiembrie)

a. Factori care pot influenţa comportamentul. Dr. C.C. Cautis

b. Insomnia. Dr. C. Ştefanescu

c. Normalitate şi anormalitate în adolescenţă. Prof.dr. C. Romanescu

d. Epistemologie şi psihiatrie. Prof.dr. Roxana Chiriţă

17. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (noiembrie)

a. Actualităţi în terapia afecţiunilor hepatice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. E. Moroşan

LUNA DECEMBRIE 2004

1. SECŢIA PEDIATRIE (1 decembrie)

a. Intoxicaţia cu etilenglicol. Clinica I Pediatrie

b. Chist de coledoc. Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică secţia II

2. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (2 decembrie)

a. Manifestări neurologice în sindromul antifosfolipidic. Dr. Corina Dima Cozma, Prof.dr. G.I. Pandele, Dr. Oana Despina, Prof.dr. L. Pendefunda

b. Neuropatia optică diabetică. Prof.dr. D. Costin, Dr. S. Popa

c. Maladia de care a suferit Eminescu. Prof.dr. C.Romanescu

3. SECŢIA NEUROLOGIE (3 decembrie)

a. Boala Parkinson - etiopatogenie. Conf.dr. D. Ciureanu

b. Boala Shy-Drager (prezentare de caz). Dr. D. Naconecinîi

4. SECŢIA DERMATOLOGIE (6 decembrie)

a. Consideraţii privind patofiziologia şi factorii etiologici ai dermatitei de contact (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Laura Stătescu

5. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (7 decembrie)

a. Sinfromul ovarelor polichistice. Tratament cosmetic prin acupunctură. Dr. Gabriela Şargu

6. CERC GENETICĂ (9 decembrie)

a. Studiul clinic şi genetic al unor sindroame de microdeleţie şi microduplicaţie cromosomială (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cristina Skrypnyc

b. Sindroame plurimalformative cu manifestări majore în regiunea orală (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Emanuela Braha

7. SECŢIA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE (8 decembrie)

a. Histerectomia în diagnosticul hiperplaziilor endometriale. Dr. Corina Flaişer

b. Toxoplasmoza şi sarcina (teză de doctorat). Dr. C. Negură

8. SECŢIA ONCOLOGIE ŞI BIOLOGIE TUMORALĂ (11 decembrie)

a. Sedinţă festivă: "Activitatea secţiei de Oncologie în anul 2004" cu susţinerea prelegerii

„Tratamentul paleativ şi asistenţa pacientului cu cancer avansat" de catre Prof.dr. E. Bild

9. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (14 decembrie)

a. Litiaza biliară. Aspecte etiopatogenice actuale (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. Clementina Cojocaru

b. Clasificarea clinico-radiologica a poliartritei reumatoide; date noi în clinica şi terapeutica poliartritei reumatoide (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Abramovici

c. Impactul obezitate-durere (clinică şi terapie) (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Răucescu

d. Pilula întâlnirii – magia timpului dintre ani. Conf.dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu

e. Omeran – rolul IPP în patologia gastro-duodenala. Dr. B. Nedelcu reprezentant medical al companiei GSK

10. SECŢIA DE BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (16 decembrie)

a. Dificultăţile terapiei de primointenţie în infecţiile nosocomiale mai 2003-aprilie 2004. Dr. Carmen Manciuc

b. Terapia cu aciclovir/rifampicină în herpes zoster – 1994-2003. Dr. Carmen Manciuc, Prof.dr. Doina Mihalache, Prof.dr. V. Luca

11. SECŢIA FARMACIE (16 decembrie)

a. Metode de analiză cantitativă a coloranţilor reactivi (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C.C. Gavat

b. Sinteza şi proprietăţile unor inhibitori COX2 (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Andreea Claudia Perju

c. Alegerea fazei mobile în vederea separarii prin HPLC şi identificarea-determinarea cantitativă folosind detectorul UV-VIS (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. J. Negru

12. SECŢIA CHIRURGIE (16 decembrie)

a. Carcinomatoza peritoneală de cauza digestivă). Prof.dr. Şt. Georgescu, Dr. Lili Gabriela Lozneanu, Dr. C. Cârdei, Dr. L. Dubei, Dr. I. Constantin

b. Coreea de Sud – tradiţie şi dezvoltare. Dr. Luminiţa Simion

c. Evaluarea prognosticului şi repere terapeutice în funcţie de markerii tumorali în cancerul mamar local avansat. Dr. Camelia Chifu, Conf.dr. C. Diaconu, Dr. M. Momanu, Dr. C. Iftenie

13. CERC GENETICĂ (17 decembrie)

a. Polimorfismul individual al amprentarii genomice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. I. Sandovici

b. Aspecte epidemiologice şi clinice ale anomaliilor congenitale multiple (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Liliana Burlibaşa

14. SECŢIA PNEUMOLOGIE (decembrie)

a. Participarea membrilor secţiei la ERS SCHOOL COURSE – Bucureşti

15. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (decembrie)

a. Efectele radicalilor liberi ai azotului asupra modularii perceptiei dureroase (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. G. Manolidis

16. SECŢIA MEDICINĂ LEGALĂ (decembrie)

a. Lovituri cauzatoare de moarte. Dr. Cr. Savus

b. Iresponsabilitatea penală. Dr. S. Tarlion

17. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (decembrie)

a. Noutăţi în tratamentul rectocolitei ulcero-hemoragice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Toader

b. Diagnostic şi tratament în boala celiacă (referat în cadrul tezei de doctorat) Dr. Alina Cantemir

c. Actualitati in tratamentul litiazei biliare veziculare (referat în cadrul tezei de doctorat) Dr. Gabriela Ştefanescu

d. Tratamentul endoscopic al corpilor străini la nivelul tractului digestiv superior (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cătălina Mihai

---

INDEX AUTORI

A
Agop M. 703, 890
Agoroaei L. 165, 708
Aide N. 210, 251
Albu A. **343**, 353, 848
Alexa I.D. 290, **361**
Alexa O. **416**, 420
Alexandrescu L. 165
Alexandru L. 522
Amălinei C. 827
Andrian S. 894
Andronic D. 99
Anisie E. 503
Anton C. 628
Anton C.R. **269**
Anton C. 85
Anton E. 628
Apostu L. 554
Aprodu S.G. **805**
Aprotosoaie C. 832
Arsenescu-Georgescu C. 66, 290, 536
Artenie A. **503, 777**
Artenie R. 311, 503, 768, 777
Asimakopoulos G. **46**
Azoicăi D. 90, 299, 561, 865, **939**
B
Badiu C. **584**
Balan G. 269
Balan Gh. 220
Balan R. 413, 827
Barbacariu L. 151, 549
Bârleanu L. **696**
Bădescu M.E. **827**
Băicuş C. **674**
Bejan Vl.D. 348
Bîşcă L. 403
Blănaru O. 403
Blidişel A. 635
Boaru I. 305, 516, 526
Bocşan I.S. **856**
Boeru R. 413
Boiculese L.V. 94, 114
Bologa C. 325
Borţun Fl. **821**
Borza C. 66, 369
Botnariu G. 503
Bradea C.139
Brănişteanu D. **319**
Broşteanu M. 613
Brumariu O. **199**, 570, 763
Brumboiu I. 856
Budurca A.R.118
Buhuş M. 570
Buiuc D. 886
Bulat Cr. **403**
Buleadră F. 338
Bulimar V. 143
Burcoveanu C. 644
Burdujan A. 311, 768
Burlacu M. 753
Burlacu O. 635
Burlea M. 575
Burlui A. 913
Butcovan D. **66, 369**
Butnaru C. 165, 708
Butnaru E. **165**, 708
C
Carasevici E. 319, 440, 657
Cârdei O. 903
Căilean C.A. 604, 624
Călăraşu Al. **812**
Cărăuleanu A. 628
Cărăuleanu M. 628
Cărăuşu M. 353
Căruntu I.D. 666, 812
Chelemen O. 809
Cherciu M. **497**, 595
Chifan M. 397, 628
Chiovschi Şt. 821
Chirakis N. 575
Chiriac R.143
Chiriac S. **74**
Chiriţă A. **299**, **865**
Chiruţă R. 924
Chis A. 786
Chivu R. 674
Chocron S. 648.
Cianga C. 319, **440**, **657**
Cianga P. 319, 440, 657
Cibu O.A. 513, 685
Cijevschi I. 407
Cijevschi Prelipcean C. **32**, 90, 374
Ciobanu O. **920**
Ciochină Al.D. **913**, 924
Ciochină P. 913
Ciubotaru M. **936**
Ciupilan I. 628
Cîmpeanu C. 369
Cîmpeanu L. 369
Cîrdei C. 220
Cobzeanu M.D. 913
Coculescu M. 584
Cojocaru C. **735**
Cojocaru I. 194
Coman A.E. 848
Coman G. 871
Constantin B. 159
Constantinescu G. 361
Constantinescu R. 374
Coroş M 791
Cosmescu A. 151, **549**
Cosovanu A. 311, 503, 532, 768
Costache M. 608
Costan O.C. **880**
Costăchescu G. 628, 628
Costea I. **143**
Costin D. **407**, **613**
Costin M. 94, 114
Costuleanu M. 652
Cotae N. 165
Cotea I. **773**
Cotuţiu C. 827
Covic A. 290, **305**, 357, **516**, 526, 777
Covic M. 290, 305, 516
Cozma A.G.T. 348
Cozma L.G. 361, **452**, 440, 657
Cozma T. 416, **420**
Creţeanu M. 287
Creţu O. **635**
Cristofor D. 584
Crumpei F. 397
Cucer F. 199, 570
Cuciureanu D. **155**
Cuciureanu D.I. 561
D
Danciu M. 85, **797**
Daniil C. 903
Darabă O. 613
Dascălu A.M. 139
Dănilă I. 696
Dănilă L. 343, 353, 848
Dănilă V. 903
Dehelean C. **169**
Dervanian P. 379
Dia V. 894
Diaconescu M.R. 143, **934**
Diaconescu V. 66
Diaconu C. 390, 440, 657
Diaconu D.E. 718
Diaconu G. **40**, **575**
Diel I. 281
Dima Cozma C. 74
Dimitriu A.G. 566, 592
Dimitriu C. 924
Dimitriu Şt. 909
Dimofte G. 374
Dinte E. 169
Doboşeru R. **90**
Dobrescu G. 287, 452
Dogaru M. 407
Dogaru M.T. 712
Dorobăţ C. 207, 296
Doroftei S. 338, 843
Dracea A. **666**
Dragomir Cr. 390, 608, 800
Dragomir R. 800
Dragomirescu A. 169
Drug V.L. 32, 90, 220, **374**
Dubei N. 526
Duca E. 296, 462, 617, 875
Duceac L.D. **871**
Duma O. **189**, **679**
Dumitrache D. 366
Dumitrache Fl. 809
Dumitrache M. 185, 718
Dumitrescu G. 532
Duncea I. 281
E
Ene D. 99
Enea M. 305, 516
Etievent J.-P. 648.

F
Falcoz P.-E. 648
Fătu I.C. 214
Felea D. **151**, 549
Ferariu D. 374, 662, 797
Filip L. **838**
Filip V. 99, **220**
Florea L. 357
Fluture V. 635
Fochi M. 617
Frasin M. 325
G
Gabor D. 786
Gafiţanu C. **173**
Gafiţanu D. **147**, 809
Gavăt C.C. 848
Gavăt I. 343
Gavrilescu S. 805
Găleşanu C. **314**, **554**
Găleşanu M.R. 314
Geleţu G. **79**
Georgescu C. **281**
Georgescu G. 592,
Georgescu G.I.M. 66, 369, 536
Georgescu N. 416, 420
Georgescu Şt. 99, 139, 220
Gheorghiţă N. 74
Gheorghiu V. 134
Gherase F. **177**, 185
Ghiorghe A. 899
Ghiuru R. 773
Glod M. 143
Gogălniceanu D. 79, 903
Goron M. **263**, 786
Goţia S. **491**, **753**, 871
Grahek D. 210, 251
Graur M. 549
Grădinariu F. 325
Grădinaru I. 107, **424**, 690
Grecu M. **536**, 592
Grigoraş A. 287
Grigoraş C. 287
Grigore I. 40, 575
Grigore M. 628
Grigorescu E.M.177
Grigoriu B.D. **747**
Grigoriu C. 369
Grigorovici Al. **608**
Grigorovici M. 143
Grigorovici M. 595
Gurzu B. **652**
Gusbeth-Tatomir P. 305
H
Hancianu M. 177, 832
Haulica I. 773
Hegheş A. 169
Herea D.D. 924
Hermeziu B. 491
Hodorog D. 532, 561
Hountis D. 94, 114
Hrustovici A. 311
Hudiţă D. 329
Hugentobler A. 210
Huianu L. 628
Huianu O. 628
Hurjui J. 325
Huţ F. 635
I
Iacob Gh. **924**
Iacobovici A. 74
Iancu D.T. **275**, **580**
Iancu R.I. 275, **432**, 580
Ianovici N. 604, **624**
Ignat A. 305, 516
Ignat M. 644
Ilie C. 128
Iliescu D. 635
Iliescu M.L. 61, 299
Imre S. 712
Indrei A. 51, 458
Indrei L.L. **353**, 838
Ionaşcu R. 194
Ionescu D.L. **509**
Ionescu S.D. **311**, 503, **768**
Ioniuc I. 871
Iordache A.C. 604, 624
Iordache C. 592
Iovan G. **894**
Istodorescu A.R. 843
Ivan A. 299, **561**, 865
Ivan L. 662
J
Jerca L. 74
Jerca O. 74
Jităreanu C. 566
K
Kaili D. 648.
Karachisarli O. **604**, 624
Kerrou K. 210, 251
L
Laba E. 903
Laba V. 203, 544, 782
Lazăr A.N. 118
Lăcătuşu Şt. **899**
Lăzescu D. 139
Lefter L. 800
Lefter V. **513**, 685
Leica V. 628
Leroy S. 747
Leuca S. **230**
Lionte C. 325, **544**, 782
Lisnic N. 554
Logofătu Şt. 532
Luca V. 207, 296
Luncă S. **230**, **640**
Lupaşcu C. 139, 397
Lupaşcu Cr. 99,**139**, **397**
Lupaşcu I. **214**, 617
Lupaşcu O. 903
Lupu V.V. 575
Lupuşoru C. 812
M
Mace L. 379
Macocinschi D. 173
Macovei L.**17**
Maissonneuve H. 230
Malancă L. 608
Man M. 263, 786
Manciuc C. **207**, **296**
Manea P. 311, **532**, 768
Manole A. 513, 561, 685, 871, 875, 880
Marescaux J. 230
Marquette Ch.H. 747
Mârţ L. 644
Matei M. 561
Maxim V. 151
Mătăsaru S. 151, 549
Meadipudi S. **357**
Melinte L. **875**
Merticaru I. 628
Miere D. 838
Mihai C. 32, 90
Mihailovici M.S. 85, **662**, 797
Mihalache C. **366**
Mihalache C. **159**
Mihalache D. **27**
Mihăescu Tr. 735
Mihăilă D. 599
Mihăilescu L. 151
Minne H. 281
Mircea C. 165, **708**
Miron A. 177, **832**
Miron I. 599
Mitrică D. 90, 374
Mitroi I. 875
Mitu F. **522**
Mitu M. 522
Mocan S. 791
Moisii L. 314
Moldovanu M. 821
Moldovanu R. 374
Momanu O. 151, 549
Montravers F. 210, 251
Moroşanu C. 203
Moruzi M. 608
Moscalu M. 79
Muller R. 570
Muntean D. **712**
Munteanu V. 805
Munteanu M. 199, **570**
Murgu A. 753, **758**
Muşat E. 94
Mutică C 305, 516, 526

Năstase V. 169, 185
Năstase V. 185
Neacşu C.N. 99, 220
Nechifor M. 424, 432
Negru D. 128
Neveuex J.-Y. 379
Nicolau C. 296
Nicolescu S. 397
Niculescu D. **99**
Nistor S. 151
Novac C. 128, 134
O
Oană C. **462**
Olariu O. 856
Olariu T.R. 843
Omete G. 369
Onofriescu M. **224**

Oprea V. 159
P
Pal C. 159
Palade F. 361
Palade M. 143
Palel G. **848**
Panaghiu L. **290**, 361
Pandele G.I. 74, 522, 827
Pantazescu A. 791
Pânzaru C. 628
Paraschiv O. 361
Pavelescu M. 185
Pădureanu S. 403, **644**
Păruş M. 696
Păscuţ D. 635
Păştină I. 856
Păvăleanu M. 147
Petrescu Cr. **338**, **843**
Petrescu Gh. 445, 652
Petrescu Z. 319
Petriş O. **325**
Petroaie A. 151, 549
Petrovici C. 207
Pfeilschifter J. 281
Pintilie W. 159
Plămădeală P. 79, 662
Pleşa C. 397
Poiată A. 181, **886**
Pop M. 263, **786**
Popa C. 903
Popa D.S. 407, 613
Popa I. 90
Popescu C. 173
Popescu E. 79, **903**
Popovici I. 74
Preda C. 608
Prejbeanu I. 343
Pricop A. 128
Pricop C. **128**
Pricop F. 147
Prisadă O.V. **526**
Proca M. 165, 708
Prodan R. 155
R
Radu V. **134**
Râjnoveanu R. 263, 786
Rădulescu Doiniţa 203, 791, 812
Răileanu Irena **210**, **251**
Rezuş C. 311, 768
Romedea N. 640
Russu G. 566
Russu M. **329**
Russu R. 570, **763**
Rusu V. 7, 94, **114**, 210, **249**, 251, **489**, 703, 890
S
Sajin M. 666
Sava A. 856
Savu B. 805
Săndică E. 66
Scripcariu V. **390**, 662, **800**
Scurtu R. 207
Scutariu M.D. **51**, **458**
Seck T. 281
Sima L. 635
Simionca L. 856
Singurel Gh. 173
Slanină A.M. 151, 549
Socolov D. **56**, 85, 214, 413
Socolov R. 56, **413**
Solomiţchi V. 214, 617
Stamate T. **118**
Stamatin M. 566
Stan C. **185**, **718**
Stanciu C. 90, 220, 374, **739**
Stancu M. 827
Stângu C.S. **909**
Stănescu U. 177, 832
Stoian M. 390, 403
Stoica L. **379**, **648**
Stoleriu S. 894
Stolnicu S. **791**
Strat A.F. **287**
Strat V. **928**
Stratone A. 924
Streit G. **194**
Suciu O. 843
Suditu N. 134
Ş
Şandru V. 311, 768
Şerban D.N. **445**
Şerban L.I. 445
Şimon M. 263
Şorodoc L. **203**, 544, **782**
Ştefan R. 595
Ştefanache F. 532, 561
Ştefănescu C. 32, 374
Ştefănescu C. **94**, 114, 703, 890
Ştreangă V. 566, **592**
T
Talbot J.N. 210, 251
Taraşi I. 90
Târcoveanu E. 99, 220, 397
Târziu R. 635
Tatarciuc M. 424, **690**
Tănase C. 708
Tănase V. 128
Tănăsescu V. 832
Teleman S. **85**, 628, 797
Teodor A. **23**
Teodor V. 23
Teodorescu I. 287
Terinte R. 143
Terzea D. 329
Teslariu E. 159
Teslaru R. 554
Timofeiov S. 800
Tinică G. 66
Toma I. **703**, **890**
Totolin M. 325
Trandafirescu M.F. **599**
Trifan A. **739**
Trifan M. 561
Tuchiluş C. 181, 886
Turcu T. 909
Turiceanu M. 522
Turtureanu-Hanganu E. **9**
U
Ungureanu C. 85
Ungureanu D. 74, 503, 777
Ungureanu G. 526
Ungureanu M. **181**
Ursache M. 107
V
Vari C.E. 712
Vartolomei C. **348**
Varvara B. 203
Vasile C. 185
Vâţă A. 207, 296
Vegheş S. **617**
Veisa G. 290, 305, 516
Vieru C. 924
Viţalariu A. 690
Viziteu V. 143
Vlad Al. 805
Vlaicu B. 338, 843
Vlădoiu R. 107
Voicu D. 584
Voitcu M. 194
Z
Zagnat M. 177
Zaharia D. 913
Zamora C.D. 263
Zanoschi Ch. **628**
Zanoschi G. **61**
Zbranca A. 497, **595**
Zbranca E. 554
Zeilhofer H.F.79
Zlei M. 549

INDEX CUVINTE CHEIE

A
ACE INHIBITORS 17
ACETAMINOPHEN 452
ACHILLEA COLLINA 177
ACHILLEA MILLEFOLIUM 177
ACHILLEA PRATENSIS 177
ACNE VULGARIS 319
ACROMIOCLAVICULAR DISLOCATIONS 420
ACTINOMYCOSIS 640
ACUTE HEPATITIS B 207
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION 532
ACUTE POISONING 544
ACUTE RENAL FAILURE 199, 570
ADDISON'S DISEASE 584
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA 797
ADRENOCEPTORS 445
AGGREGATION 432
AGGRESSIVENESS 657
AGING PROCESS 61
AIDP 155, 287
AIDS RELATED COMPLEX 357
ALANTOIN-BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX 173
ALCOHOLISM BEHAVIOUR 353
ALLERGIC CONTACT DERMATITIS 497
ALPHA-1-BLOCKERS 128
AMENORRHOEA 224
ANATOMIC SURFACES 920
ANCA ANTIBODIES 305
ANCIENT HAEMATOMA 203
ANGIOGENESIS 657
ANGIOTENSIN II 652
ANTENATAL DEATH 413
ANTIBIOTIC PROPHILAXIS 763
ANTIBIOTIC THERAPY 640
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS 491
ANTIPLATELET DRUG 432
AORTIC VALVE 66
AORTO-PULMONARY COLLATERALS 379
APOPTOSIS 440
APPENDECTOMY 640
ARRHYTHMIC CARDIOMYOPATHY 592
ARTERIAL COMPLIANCE 526
ARTERIAL HYPERTENSION 604, 624
ARTHROSIS 513, 685
ARTICULAR DISC 51
ARTICULAR SURFACES 51
ARTIFICIAL NEURAL NETWORK 99
ASCUS 85
ASSESSMENT 856
ASTHMA 871
AUDITORY FEEDBACK 913
AUTOANTIBODIES 549
AUTOIMMUNE HEPATITIS 32
AVERAGE HOSPITAL STAY 679
AZABICYCLIC COMPOUNDS 181
B
Bcl-2 PROTEIN 821
BENIGN LESIONS 390
BENIGN TUMOR 595
BETAHEMOLYTIC STREPTOCOCCUS 299
BETHESDA SYSTEM
BILIARY LITHISIASIS 220
BOERHAAVE'S SYNDROME 644
BONE BIOPSY 281
BONE CEMENT 416
BONE METASTASIS PATTERN 114
BONE MINERAL DENSITY 281
BONE SCINTIGRAPHY 210, 251
BREAST CANCER 94, 210, 251, 440
BREAST CARCINOMA 657
BRONCHIC ASTHMA TREATMENT 491
BULBANTRECTOMY 143
C
CAD SOFT 920
CALCIUM ANTAGONISTS 17
CANCER 114, 509
CANCER PROGNOSTIC 99
CANDIDIASIS 151
CARBON MONOXIDE POISONING 782
CARDIAC INVOLVEMENT 566
CARDIOVASCULAR DISEASE 848, 561
CATHETER ABLATION 536
CBW METHOD 690
CENSUS 194
CERVIX UTERY PRECANCEROUS CONDITIONS 629
CERVUGID 629
CHEMOKINS 491
CHILDHOOD EPILEPSY 40
CHLAMYDIAL INFECTION 617
CHRONIC EXPANDING HEMATOMA 203
CHRONIC GASTRITIS 666
CHRONIC MYOCARDIAL INFARCTION 522
CHRONIC POISONING 159
CHRONIC RENAL FAILURE 290
CIN 85
CIS PLATINUM 403
CLINIC REPORT 159
CLINICAL COMPETENCIES 696
CLINICAL TRIAL 604
COLONIC AND GASTRIC-TUBE ESOPHAGOPLASTY 805
COLONIC DIVERTICULAR DISEASE 269
COLORECTAL CANCER 90
COLO-RECTAL ADENOCARCINOMA 797
CONNECTIVE TISSUE DISEASE 305
COPROPORPHYRINS 584
CORONARY ARTERIES SURGERY 648
COST EFFECTIVENESS 674, 856
CRICOPHARYNGEAL MUSCLE 397
CROHN'S DISEASE 46
CYPROTERONE ACETATE 329
D
3D RECONSTRUCTION 920
DEFORMATION STRESS 703
DEGENERATION OF THE MITRAL VALVES 768
DEGENERATIVE VALVULAR HEART DISEASES 311
DELTA-AMINOLEVULINIC ACID 165
DEMOGRAPHIC TREND 61
DEMYELINATING DISEASE 155
DENTAL BRIDGES 690
DENTAL INTERFACES 703
DEWAR-BARRINGTON TECHNIQUE 420
DHS 416
DIABETIC MOTHER 566
DIABETIC NEPHROPATHY 777
DIAGNOSIS 32, 269, 909
DIPHENYLPICRYLHYDRAZYL 832
DIVERTICULECTOMY 397
DOPAMINE 613
DRUG EXPENDITURE PER HOSPITAL DAY 189
DUODENAL ULCER 143
DYDROGESTERONE 329
DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING 224
DYSPLASTIC LESIONS 821
E
ECHOCARDIOGRAPHY 361, 566
EDUCATION 230
EHRLICH REAGENT 165
ELDERLY PEOPLE 107
ELECTRON MICROSCOPY 827
ENDOBRONCHIAL BIOPSY 786
ENDO-LAP METHOD 220
ENDOMETRIAL ABLATION 224
ENDOMETRIAL NEOANGIOGENESIS 329
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION 17
ENZYMATIC ANTIOXIDANTS 74
EPIDEMIC PAROTITIS 875
EPILEPSY 575
ERYSIPELAS 299
ESOPHAGEAL FISTULA 644
ESOPHAGEAL REPLACEMENT 805

ESOPHAGUS SPONTANEOUS RUPTURE 644
EUROPEAN DENTAL EDUCATION 696
EXPOSED AREAS 843
EXTRACELLULAR MATRIX 281, 452
F
FAS/FASL440
FASTFLO DOMAIN 703
FAVORISING FACTORS 151
FDG PET 210, 251
FIBROMYOMA 139
FIRST TRIMESTER SCREENING 147
FIXED PROSTHESIS 690
FLAVONOIDS 177
FOOD BORNE DISEASES 843
FOOD INTAKE 338, 343
FUNDAMENTAL FREQUENCY 913
G
GASCHROMATOGRAPHY 325
GASTRIC ULCER 666
GASTROSCHISIS 214
GENETICALLY MODIFIED FOOD 838
GENITAL PROLAPSUS 56
GENITAL WOMAN INFECTION 629
GNRP 516
GRAVES'DISEASE 608
GROWTH FACTORS 281
GUILLAIN-BARRÉ SYNDROM 155
H
HABITS 343
HDLC 503
HEAD AND NECK 275
HEALTH POLICIES 61
HEALTH RISKS 838
HEART FAILURE 592
HEMATOMA 203
HEMODYALISIS 290
HEMOGLOBIN 924
HENOCH SCHÖNLEIN PURPURA 758
HEPATIC CHANGES, 812
HEPATOCYTES 827
HIGH GRADIENT MAGNETIC SEPARATION 924
HIGH RISK PREGNANCIES 147
HIPERPLASIA 666
HISTOLOGICAL DIAGNOSIS 595
HIV 357
HORMONE REPLACEMENT THERAPY 329
HOSPITAL BED TURNOVER RATE 679
HUMAN RESOURCES 194
HYPERPIGMENTATION 584
HYPERPLASIA 107
HYPERTENSION74
HYPERTROPHIC CARDIOMIOPATHY 361
HYPOTHYROIDISM 554
HYPSARHYTMIA 40
HYSTERECTOMY 139
HYSTEROSCOPY 329
I
IMAGING 263
IMMUNE PRIVILEGE 440
IMMUNOFLUORESCENCE 827
IMMUNOGLOBULIN 827
IMMUNOHISTOCHEMISTRY 319, 329, 662, 791
IMMUNOMODULATORY THERAPY AND GENETICS 27
INCIDENCE 875, 880
INCISIONAL HERNIA 800
INFANT 566
INFANTILE SPASMS 40
INFECTION CONTROL 696
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE 46
INTERNAL AND EXTERNAL PELVIMETRY 809
INTESTINAL INFARCTION 374
INTRACELLULAR LOSARTAN-SENSITIVE RECEPTORS 652
INTRACEREBRAL HEMORRHAGE 604, 624
INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY 403
IR AND H-NMR SPECTROSCOPY 173
K
KETAMINE 812
KI-67 ANTIGEN 662
KILLIAN 397
KINESTHETIC FEEDBACK 913
L
15-LIPOXYGENASE 832
LAMIVUDINE THERAPY 207
LAPAROSCHISIS 214
LAPAROSCOPIC 139
LAVHI 39
L-DOPA 613
LEAD 159, 165
LIPOPROTEIN PROFILE 773
LIVER CIRRHOSIS 374
LIVER HEMANGIOMATOSIS DIFUSE 366
LIVER TRANSPLANT 366
LOCAL ANAESTHETIC 424
LOCALLY ADVANCED CANCER 403
LOWER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE 90
L-TYPE CALCIUM CHANNELS 445
LUNG CANCER 263
LYMPH NODES METASTASES 657
LYMPHOCYTES 319
M
MACROPHAGES 319
MALIGNANT LESIONS 390
MAMMARY GRAFTS 648
MAMMOGRAPHY 251
MANDELIC ACID 185
MANDIBLE 458
MANDIBULAR INTED 458
MANDIBULAR LENGTH 458
MECHANISMS 503
MEDICAL DEPARTMENTS 189, 679
MEDICAL MANAGEMENT 604
MEDICAL STUDENTS 338
MEDROXYPROGESTERONE ACETATE 329
MELANOTIC NEUROFIBROMA 595
MEMBRANE POTENTIAL 445
MENTAL RETARDATION 575
MENTHA LONGIFOLIA (L.) HUDS 832
MESH REPAIR 800
METAL-CERAMICS INTERFACE 890
METAPLASIA 666
METAPLASTIC 85
METASTASIS 635
METHOD OF FINITE ELEMENTS 703
METHODS IMAGINING TECHNIQUES 366
MEZENTERIC *THROMBOSIS* 374
MICROALBUMINURIA 777
MICROHARDNESS 890
MICROLEAKAGE 894
MIDAZOLAM 812
MINIMALLY INVASIVE SURGERY 230
MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION 886
MITRAL VALVE 66
MIXED TUMOR 599
MULTIPLE GASTRIC TUMORS 662
MUSHROOM 708
MYELODYSPLASTIC SYNDROME 9
MYOCARDIAL INFARCTION 782
N
NANOTUBES 27
NECROPSY 532
NEUROCUTANEOUS SYNDROMES 575
NEUROENDOCRINE CARCINOMA 662
NEUROLOGICAL SYMPTOMS 532
NEURON-SPECIFIC ENOLASE 662
NEWBORN 199
NICKEL 497
NITRITES 708
NODE LEVELS 275
NON-ARTERIAL OPTICAL NEUROPATHY 613
NONSUPPURATIVE 865
NOREPINEPHRINE 445
NORETHISTERONE 329
NOTTINGHAM HEALTH PROFILE 348
NUCHAL TRANSLUCENCY 147
NUTRITIVE FACTORS 338
O
OCCUPATIONAL DISEASES 696
OCCUPATIONAL EXPOSURE 159

OCULAR HERPES 409
OMPHALOCELE 214
ORAL CALCINOMA 79
ORGANOPHOSPHORATES 325
ORIGINAL ADAPTATION 420
OSTEODENSITOMETRY 314
OSTEOPENIA 314
OSTEOPOROSIS 281, 314
OXIDATIVE STRESS 74, 777

P

PARA-HYDROXYBENZOIC ACID ESTERS 886
PATHOGENESIS 269
PATHOGENESIS 503
PDF 27
PELVIC INFLAMMATORY DISEASE 617
PERFORMANCE 679
PERIODONTAL DISEASE 909
PERIODONTAL MICROBIOLOGY 909
PERITONEAL DIALYSIS 199
PHARMACODYNAMIC 424
PHARMACOKINETIC 424
PHARMACOLOGICAL APPROACH 509
PHARMACOTHERAPY 424
PHENYLEPHRINE 445
PITCH CONTROL 913
PLANNING 580
PLASMIN 79
PLATELET ACTIVATION 432
PLEXOGENIC ARTERIOPATHY 369
PNEUMOCOCCUS 871
POLIPHENOLS 773
POLYPROPYLENE MESH 800
POLYPS 90
PORPHYRIA CUTANEA TARDA 584
PORTAL VEIN RINGS 652
POSTSTREPTOCOCCAL 865
PRACTICAL MEDICAL ANALYSIS 768
PREGNANCY 46
PRELEUKEMIA 9
PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION 369
PROGNOSIS THERAPY 9
PROTEOGLYCANS 452
PROTO-ONCOGENE 821
PSEUDOCYST 903
PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS 287
PULMONARY ATRESIA 379
PULSE PRESSURE 526
PYREXIA OF UNKNOWN ORIGIN 357

Q

QCT 314
QUALITY OF LIFE 23,348
QUINOXALINE 181

R

RADIAL FLAP 118
RADIOFREQUENCY ABLATION 592
RADIOTHERAPY 275, 580
RANULA 903
RAPID PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS 305
RAT AORTA 445
RECEPTIVE POPULATION 843
RECTAL CANCER 99
RED CELLS 924 33
RED WINE 773
REIMBURSEMENT 674
REMANIUM CS 890
RENAL SCARS 763
RESPIRATORY SYNDROMES 544
RESTORATIVE MATERIALS 894
RETROGRADE PIELOGRAPHY 134
RISK FACTORS 311, 561, 570
RT-PCR 452
RUBELLA 880

S

SALIVA CONTAMINATION 894
SCANNING TECHNOLOGIES 920
SCARLET FEVER 299
SCREENING 263
SENTINEL LYMPH NODE 251
SIDE EFFECTS 23
SIGNET-RING CELL ADENOCARCINOMA 786
SIL 85
SIMULATOR 580
SKIN DAMAGES 169
SKULL 458
SLING PROTHESIS 56
SMOOTH MUSCLE 445, 791
SOCIAL PROTECTION 61
SODIUM LAURIL SULFATE 169
SOFT TISSUE MASS 203
SPONTANEOUS PASSAGE 128
SQUAMOUS CARCINOMA 821
SQUAMOUS CELL 797
STAPHYLOOCOCCI 886
STATINS 17, 674
STROKE 561
STROMAL KERATITIS 409
SUBLINGUAL GLAND 903
SUBMANDIBULAR SALIVARY GLAND 599
SUDDEN DEATH 290, 361
SUPERFICIAL KERATITIS 409
SURGICAL MANAGEMENT 624
SURGICAL TREATMENT 595
SYSTEMIC VASCULITIS 305

T

TACHYARRHYTHMIA 536, 592
TARGET VOLUME 580
TELESURGERY 230
TEMPORO-MANDIBULAR JOINT 51
TEMPORO-MANDIBULAR LIGAMENTS 51
TERTIARY HOSPITAL 189
TETANUS 296
THERAPY 296, 513, 685
THORACIC ESOPHAGUS 390
TONOMETRIC SPHIGMOGRAPHY 526
TOPSIN M 832
TOTAL NEPHROURETERECTOMY 134
TOTAL TYROIDECTOMY 608
TOXICITY 169, 185
TRACHEAL STENOSIS 644
TRANSHIATAL ESOPHAGECTOMY 390
TREATMENT 32, 269, 503, 509, 608, 758
TRICHLORFON 325
TRIFLURIDINE 409
TRIGLYCERIDES 554
TROCHANTERIC FRACTURES 416
TRUNCAL VAGOTOMY 143
TUBAL INFERTILITY 617
TUMOR-ASSOCIATED PROTEOLYTIC FACTORS 79
TVT 56
TYPE I DIABETES 549

U

ULCERATIVE COLITIS 46
UMBILICAL CORD RUPTURE 413
UMBILICAL VASCULAR THROMBOSIS 413
UNDIFFERENTIATED ENDOMETRIAL SARCOMA 791
UNIFOCALIZATION 379
UPPER UROTHELIAL TRACT TUMORS 134
URETERAL STONES 128
URINARY STRESS INCONTINENCE 56
UROGRAPHY 134
UROKINAZE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR 79
UROPORPHYRINS 584
UTILIZATION RATE 679

V

VACCINATION 856, 871, 875, 880
VALVE DISEASE 66
VASCULITIS 516
VENOOCLUSSIVE DISEASE 369
VENTRICULAR EJECTION FRACTION 251
VENTRICULAR SEPTAL DEFECT 379
VERMIFORM APPENDIX 640
VESICO-URETERAL REFLUX 763
VIRTUAL UNIVERSITY 230
VOCAL TRAINING 913

W

WEST SYNDROM 40
WHOLE BODY BONE SCAN 114

Z

ZENKER 397

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa : *rev_med_chir@yahoo.com*
Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică. Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - *peer-review*. Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. *Lucrările originale* trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are … (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

Tiparul executat la Tipografia Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi,
str. Universităţii nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 267798 int. 231, Fax 0232 211820